

Die tierexperimentelle Thymektomie bei Ratten und Mäusen

Aita Gerhard

Disbui. München

1988



Aus der Klinik für Chirurgie mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. P. Gall
vorgelegt über

das Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin

der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Professor Dr. Dr. h. c. mult. A. Mayr

Die tierexperimentelle Thymektomie bei Ratten und Mäusen

Analyse der Ergebnisse und ihre Relation
zum humanen Autoimmunsystem

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Aita Gerhard
aus Nürnberg

München 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. M. Rüsse
Referent:	Prof. Dr. Dr.h.c.mult. A. Mayr
Korreferent:	Prof. Dr. A. Schmid

Tag der Promotion: 26. Februar 1988

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554816_0077

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung	1
2. Fragestellung	2
3. Physiologie und Pathophysiologie des Immunsystems	3
3.1. Immunsystem	3
3.2. Anatomie und Funktion des Immunsystems	4
3.2.1. Thymus	4
3.2.2. Funktionen der peripheren T-Lymphozyten	5
3.3. Theorie und Pathogenese der Autoimmunität	8
4. Tierexperimentelle Untersuchungen und deren Ergebnisse an Mäusen und Ratten	9
4.1. Thyreoiditis	9
4.1.1. Spontane autoimmune Thyreoiditis bei der Ratte, beschleunigt durch Thymektomie und schwache Bestrahlung	9
4.1.2. Autoimmune Thyreoiditis der Ratte durch Thymektomie und schwache Bestrahlung	10
4.1.3. Thyreoidtransplantation bei Ratten, die nach Thymektomie und Bestrahlung eine autoimmune Thyreoiditis entwickeln	14
4.1.4. Der Einfluß von Testosteron auf die Entwicklung von autoimmuner Thyreoiditis in thymektomierten und bestrahlten Ratten	17
4.1.5. Die Wirkung von weiblichen Sexualsteroiden auf die Entwicklung von autoimmuner Thyreoiditis in thymektomierten und bestrahlten Ratten	20
4.1.6. Tiermodell der humanen Erkrankung: lymphatische Thyreoiditis. (Autoimmune Thyreoiditis in Ratten durch Thymektomie und Bestrahlung)	23

4.2.	Lupus erythematoses (LE)	25
4.2.1.	Einflüsse der Thymusdrüse auf die Autoimmunität	25
4.2.2.	Die Rolle des Thymus beim LE der Maus und beim zellulären Transfer der Krankheit	27
4.2.3.	Genetische, Umwelt- und zelluläre Faktoren in der Pathogenese des systemischen LE	30
4.2.4.	Die Wirkung der Thymektomie bei Lupus empfänglichen Mäusen	30
4.2.5.	Systemischer Erythematoses nach Thymektomie beim Menschen	33
4.3.	Oophoritis	35
4.3.1.	Studium der zellulären Folgen der nach Thymektomie auftretenden autoimmunen Oophoritis bei Mäusen	35
4.3.1.1.	Notwendigkeit der Lyt-1-Effektorzellen zur Oozytenschädigung nach adoptivem Transfer	35
4.3.1.2.	Notwendigkeit der Lyt-1-Zellen in normalen weiblichen Mäusen zur Vorbeugung einer Oophoritis	36
4.4.	Orchitis	45
4.4.1.	Experimentelle autoimmune Orchitis nach neonataler Thymektomie bei der Maus	45
4.5.	Myasthenia gravis	50
4.5.1.	Prototyp einer Antirezeptor-Autoimmunkrankheit	50
4.6.	Diabetes mellitus	55
4.6.1.	Spontaner autoimmuner Diabetes mellitus der BB-Ratte	55

5. Diskussion	60
5.1. Thyreoiditis	60
5.2. Lupus erythematodes	62
5.3. Oophoritis	65
5.4. Orchitis	66
5.5. Myasthenia gravis	67
5.6. Diabetes mellitus	68
5.7. Indikation zur Thymektomie	69
6. Zusammenfassung	70
7. Literaturverzeichnis	74

1. Einleitung

Seit langem ist eine Relation von Immunkrankheiten mit Thymusveränderungen beim Menschen bekannt.

So läßt sich bei der Myasthenia gravis, der Erythroblastenanämie, der Colitis ulcerosa und vielen anderen Immunkrankheiten signifikant häufig eine sogenannte Thymushyperplasie bzw. ein persistierender aktiver Thymus nachweisen.

Die Bedeutung der Thymektomie zur Behandlung der entsprechenden Immunkrankheit ist bislang nur für die Myasthenie gesichert.

In jüngster Zeit wurden auch bei der Erythroblastenanämie (USA) und bei der Colitis ulcerosa (Japan) Erfolge gemeldet.

Um Ursachen und entsprechende therapeutische Konsequenzen zu finden, wurden zahlreiche tierexperimentelle Modelle, vorwiegend an Mäusen und Ratten, entwickelt.

2. Fragestellung

Durch neonatale Thymektomie konnten bei Mäusen ohne jegliche zusätzliche Behandlung verschiedene Autoimmunkrankheiten ausgelöst werden, wie z.B. Thyreoiditis, Gastritis und Oophoritis. Das Alter der Mäuse hat eine große Bedeutung bezüglich des Wirkungsgrades der Thymektomie. Zwei bis vier Tage nach der Geburt erreicht die Thymektomie ihre größte Effektivität, wohingegen eine frühere oder spätere Thymektomie niedrigere Erfolgsquoten aufweist (Penhale et al., 1976).

In vorliegender literarischer Arbeit sollte die Bedeutung der jeweiligen Tierversuche an Mäusen und Ratten bei den Erkrankungen Thyreoiditis, Lupus erythematoses, Oophoritis, Orchitis, Myasthenia gravis und Diabetes mellitus für das humane Autoimmunsystem mit einer etwaigen therapeutischen Konsequenz herausgearbeitet werden.

3. Physiologie und Pathophysiologie des Immunsystems

(Kitt et al., 1982)

3.1. Immunsystem

Dem gesunden Organismus stehen zur Erhaltung seiner Integrität eine Reihe von Mechanismen zur Verfügung, die sich in erster Linie gegen von außen eindringende Fremdstoffe, aber unter Umständen auch gegen als fremd empfundene körpereigene Strukturen richten. Hierbei ist zwischen unspezifischen und spezifischen Leistungen zu unterscheiden.

Zu den unspezifischen, angeborenen Leistungen der Säugetiere zählen Komplementsystem, Interferon, Lysozym und andere bakterizide Stoffe als humorale Mechanismen, sowie die Phagozytose durch Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und viele andere Abwehrprozesse im Rahmen entzündlicher Reaktionen.

Diesen primitiven, schon auf früher phylogenetischer Stufe vorhandenen Abwehrmechanismen stehen bei Säuger und Vogel die spezifischen Leistungen des Immunsystems gegenüber. Die wichtigsten Funktionen des Immunapparates im Säugerorganismus sind Erkennung, Spezifität und immunologisches Gedächtnis.

Der Säugerorganismus verfügt über zwei verschiedene Formen der Immunreaktion: die humorale und die zelluläre. Erstere ist durch das Auftreten von Antikörpern in Blut, Körperflüssigkeiten und auf Schleimhäuten gekennzeichnet. Die zelluläre Immunreaktion wird durch das Auftreten von Lymphozyten bestimmt, die das auslösende Antigen mittels spezifisch wirksamen Rezeptoren an der Zelloberfläche binden.



3.2. Anatomie und Funktion des Immunsystems

Insgesamt verfügt der Mensch über ca. 10^{12} Lymphozyten. Zu den primären oder zentralen lymphatischen Organen des Immunsystems zählen Knochenmark und Thymus sowie Bursa Fabricii der Vögel; zu den sekundären oder peripheren Milz, Lymphknoten, Tonsillen, Peyersche Platten und Appendix des Menschen.

3.2.1. Thymus

Embryologisch entwickelt sich der Thymus aus der Epithelanlage der dritten und vierten Schlundtasche.

Thymuslymphozyten (Thymozyten) werden in der Rinde gebildet, wandern in die Grenzschicht zwischen Rinde und Mark, von wo sie als immunkompetente T-Lymphozyten auf dem Blutwege in die peripheren lymphatischen Organe gelangen.

Im Thymusmark finden sich rezirkulierende Lymphozyten mit hoher Lebensdauer, die von den peripheren lymphatischen Organen über Lymphsystem, Ductus thoracicus und Blutbahn zurück in den Thymus transportiert werden.

Bei jungen Individuen besitzt der Thymus seine volle Grundstruktur. Später kommt es zunehmend zur Involution des lymphatischen Gewebes, bis im Alter nur ein in Fettgewebe eingebetteter sogenannter Thymusrestkörper zurückbleibt.

Im Thymus vollzieht sich unter dem Einfluß der Thymushormone Thymosin, Thymopoetin u.a. die Differenzierung der Stammzellen zu den die zelluläre Immunität vermittelnden Lymphozyten, den sog. thymusabhängigen oder T-Lymphozyten. Das bedeutet die Ausbildung von antigenspezifischen Rezeptoren an der Zelloberfläche und neue immunogene Oberflächenstrukturen.

Die T-Lymphozyten verlassen nach ihrer Ausreifung den Thymus und besiedeln die peripheren lymphatischen Organe. Die Mehrzahl der T-Lymphozyten zirkuliert in den Körperflüssigkeiten; damit ist sichergestellt, daß T-Zellen zu jeder Zeit und in jeder Körperregion zur Verfügung stehen.

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Besiedelung der peripheren lymphatischen Organe bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Spezies.

Beim Menschen, Schaf, Rind und Affen siedeln T- und B-Zellen bereits während der fetalen Entwicklung. Einige Nagetiere (Maus, Ratte) entwickeln ihre immunologische Reife jedoch erst nach der Geburt.

3.2.2. Funktionen der peripheren T-Lymphozyten

Die im Thymus ausgereiften immunkompetenten T-Lymphozyten erfüllen in der Peripherie eine Reihe wichtiger Funktionen:

- Zellvermittelte oder zelluläre Immunität, (Antigenerkennung, Memory-Zellen, Helferzellen, Suppressor-Zellen),
- Zytotoxische Immunreaktionen,
- Transplantatabstoßung,
- Allergie vom verzögerten Typ,
- Kutane basophile Überempfindlichkeit,
- Graft-versus-host-Reaktion.

Antigenreaktive T-Lymphozyten

Aufgrund ihrer Ausstattung mit Oberflächenrezeptoren vermögen T-Lymphozyten mit verschiedenen Antigenen (Ag) in Reaktion zu treten.

Es entstehen unter Ag-stimulation aus den kleinen T-Lymphozyten große lymphoide blasenartige Zellen mit hellen Zellkernen und basophilem Zytoplasma (Blasentransformation). Gleichzeitig sind zahlreiche Mitosen mit Entstehung von Tochterzellen zu beobachten.

Zytotoxische Reaktionen durch T-Lymphozyten

Die aus einem spezifisch sensibilisierten Individuum stammenden T-Zellen vermögen Zielzellen beim direkten Kontakt zu zerstören.

Hierbei reagieren die zytotoxischen T-Lymphozyten (Effektorzellen) mit dem auf der Oberfläche von Transplantatzellen vorhandenen Histokompatibilitäts-Ag oder mit Tumorzell-Ag (Lymphocyte-mediated cytotoxicity, LMC-Reaktion).

Bei Fehlen dieser Effektorzellen (NTx oder Nude mice) unterbleiben diese Reaktionen.

Antikörper (Ak)-abhängige Zytotoxizität (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)

Bei diesem Mechanismus reagieren zunächst zytotoxisch wirksame Ak (IgG) mit Immunglobulinrezeptoren auf normalen Lymphozyten. Dies ermöglicht den dadurch "aktivierten" Lymphozyten sich an die entsprechenden Zielzellen anzulagern und sie zu lysieren.

Die hierbei als Effektorzellen wirkenden Lymphozyten werden auch K-Zellen (Killer-Zellen) genannt.

Die größte biologische Bedeutung dieses Systems liegt im Bereich der immunologischen Abwehr von Tumoren und der Autoimmunerkrankungen.

Zytotoxizität aktivierter Makrophagen

Nach Kontakt mit dem spezifischen Ag auf der Zielzelle sezernieren die auf diese Weise sensibilisierten T-Lymphozyten einen makrophagenaktivierenden Faktor (MAF). Die nicht sensibilisierten Makrophagen werden auf diese Weise zur Zytotoxizität aktiviert.

Als Regulatorzellen wirkende T-Zellen; Kooperation von T- und B-Lymphozyten

Eine Subpopulation von T-Lymphozyten fungiert als sog. "Helferzellen" für B-Zellen, um eine optimale Immunantwort zu veranlassen.

Die Funktion der T-Helferzellen besteht in der Erkennung des Antigens und darin, es den B-Zellrezeptoren zu "präsentieren". Erst danach bilden sich die B-Zellen zu Ak-sezernierenden Zellen um.

Die Beteiligung von T-Helferzellen wird bei der Mehrzahl der Ag (sog. thymusabhängige Ag) für das Zustandekommen einer humoralen Immunreaktion benötigt.

Die Informationsübertragung erfolgt wahrscheinlich mittels Mediatorstoffen.

Suppressor-T-Lymphozyten

Unter der Wirkung der Suppressor-T-Zellen wird die Ak-Synthese vermindert. Daraus ergibt sich auch ihre bedeutsame Rolle bei der immunologischen Toleranz.

Lymphokinine der T-Lymphozyten

Lymphokinine sind lösliche Mediatorstoffe mit unspezifischer Wirkungsweise, die von antigenreaktiven T-Lymphozyten während spezifischen Interaktionen mit Ag abgegeben werden. Dadurch werden unspezifische Effektorzellen angelockt, "festgehalten" und aktiviert.

Thymektomierte oder thymuslose Tiere produzieren keine Lymphokinine, da ihnen entsprechende Ag-reaktive T-Zellen fehlen.

3.3. Theorie und Pathogenese der Autoimmunität

Während der Ontogenese erwirbt das immunologisch kompetente Zellsystem gegenüber körpereigenen Gewebssubstanzen eine immunologische Toleranz. Dieser Zustand der angeborenen Immuntoleranz garantiert einen biologischen Selbstschutz.

Haben sich bestimmte Zellen oder Gewebe jedoch so verändert, daß sie dem Abwehrsystem als fremd erscheinen und somit als Auto-Ag wirken, oder liegen gar genetisch determinierte Fehlleistungen des Immunsystems vor, so wird die Bildung von Auto-Ak bzw. Autoimmunzellen veranlaßt. Dies ist nicht gleichbedeutend mit einer Manifestation von Krankheitsercheinungen.

Entstehen jedoch bei der Reaktion zwischen Auto-Ag und Auto-Ak bzw. Autoimmunzellen Zell- oder Gewebsschädigungen, so entwickelt sich die sog. Autoimmunkrankheit oder Autoaggressionskrankheit als ein pathologisches Immunphänomen.

Die Ätiologie der meisten Autoimmunkrankheiten bei Mensch und Tier ist unbekannt.

Für die Erklärung der Pathogenese der Autoimmunität bzw. der Autoimmunkrankheiten werden zwei Theorien herangezogen:

1. Autoimmunisierung durch Entstehung neuer Antigene:

- Alteration von autologen Substanzen durch exogene Einflüsse,
- Freiwerden von abgekapseltem Auto-Ag.

2. Autoimmunisierung durch Fehlleistung des Immunsystems:

- Aberrierte Immunglobulinbildung bei lymphoproliferativen Krankheiten,
- Genetisch bedingte Fehlleistungen des Immunsystems,
- Defekt der Regulator-T-Zellen

(Ungleichgewicht zwischen T-Helferzellen und T-Supressorzellen).

4. Tierexperimentelle Untersuchungen und deren Ergebnisse an Mäusen und Ratten

Smith et al. (1983) beschrieben die Beschleunigung von Autoimmunkrankheiten durch neonatale Thymektomie:

Bei BXSB-Mäusen wurde die spontane Entwicklung eines autoimmunen Syndroms nach neonataler Thymektomie (NTx) beobachtet, die zu einem markanten Ansteigen der Antikörperproduktion (Anti-PBS, Anti-DNA), einer ausgeprägten Lymphadenopathie und zu einer Verschlimmerung der renalen Erkrankung auf dem Boden der Immunkrankheit führte. Laufende zytometrische Analysen von Lymphknotenzellen gesunder thymektomierter Mäuse zeigten den Verlust von Lyt-2^+ Zellen bei thymektomierten Mäusen und einen zunehmenden Anteil von Lyt-1^+ , Thy-1,2^- Zellen.

Obwohl die B-Zellhyperaktivität bei BXSB-Mäusen durch einen Knochenmarkszelldefekt begrenzt ist, zeigen diese Ergebnisse, daß die Thymusregulation normalerweise zu einer Verringerung der B-Zellhyperaktivität führt. Die neonatale Thymektomie verringert die Thymusregulation der Autoimmunität bei BXSB-ähnlichen Mäusen und führt zu einer exzessiven B-Zellenanzahl und entsprechenden Funktion.

4.1. Thyreoiditis

4.1.1. Spontane autoimmune Thyreoiditis bei der Ratte, beschleunigt durch Thymektomie und schwache Bestrahlung

Im 3-Gene-Konzept von Rose et al. (1976/1980) haben zumindest drei genetisch bestimmte Defekte an der Auslösung der Produktion autoimmuner Thyreoiditis teil:

Ir-Gene innerhalb des MHC (major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex) der Spezies,

die verminderte Fähigkeit der T-Zellen Autoimmunantworten zu unterdrücken und
ein genetischer Defekt der Schilddrüse.

Kotani et al., Japan, erforschten 1981 Faktoren, die bei der Erzeugung von autoimmuner Thyreoiditis thymektomierter und subletal bestrahlter Ratten von Bedeutung waren. Die Studie ließ darauf schließen, daß ein Gen, gebunden an RT1 des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) der Ratte, eine selektive Erschöpfung von Suppressor-T-Zellen und eine hohe Radiosensitivität der Schilddrüse in variierenden Stufen benötigt werden, um die autoimmune Thyreoiditis bei diesen Ratten auszulösen. Die K-Zellen sind während des Anfangsstadiums in der Milz merklich angestiegen und haben nachfolgend beim Auftreten der Schilddrüsenschädigung, die den Verbrauch von K-Zellen durch die Bildung von Thyreoid-Aq-Ak-Komplexen in situ und während der Zirkulation beeinflußt, abgenommen. Insgesamt wurde durch die Ergebnisse das oben genannte 3-Gene-Konzept von Rose et al. (1976/1980) bestätigt (Tabellen 1, 2 und 3).

4.1.2. Autoimmune Thyreoiditis der Ratte durch Thymektomie und schwache Bestrahlung

Kotani et al. veröffentlichten 1982 Ergebnisse der Erforschung der Effektorzellwirkung bei autoimmuner Thyreoiditis der Ratte durch Thymektomie und niedrige Bestrahlungsdosen unter Benutzung von Immunofluoreszenz und Elektronenmikroskopie.

In den frühen Krankheitsstadien enthält die Schilddrüse hauptsächlich T-Zellen und einige Plasmazellen. T-Zellen dringen zuerst durch die Basalmembran, um sich in der follikulären epithelialen Auskleidung anzusiedeln. Ihre Anwesenheit zeigte sich grundsätzlich in engem Kontakt mit follikulären Epithelzellen (FECs). Im Gegensatz dazu konnten Plasmazellen tendenziell im Zentralgebiet des Interstitiums lokalisiert werden.

Tabelle 1

Die Wirkung der Thymektomie im Erwachsenenalter und der Bestrahlung mit niedrigen Dosen auf die Entwicklung von Thyreoiditis und die aTg Ak-Produktion bei der Ratte

Stamm	Thyreoiditis		Grad der Thyreoiditis						aTg Ak
	Anzahl	Häufig-	0	+1	+2	+3	+4	Häufig-	
	d.Ratten	keit (%)							keit (%)
BUF/Hok	15	100	0	0	0	1	14	100	
LEJ/Hok	9	67	3	0	0	3	3	100	
ACI/Hok	10	50	5	0	0	3	0	60	
WKA/Hok	18	22	14	2	2	0	0	44	
W/Hok	10	10	9	1	0	0	0	50	
F344/Hok	23	22	18	1	1	2	1	39	
K/BF ₁	26	92	2	4	7	9	4		
B/LF ₁	27	85	4	4	4	5	10		
K/AF ₁	20	5	19	1	0	0	0		
F/KF ₁	17	12	15	0	2	0	0		

aTg Ak, i.e. Anti-Thyreoglobulin Antikörper

Die Ratten der Inzuchtstämme ACI/Hok, BUF/Hok, F344/Hok, LEJ/Hok, W/Hok, WKA/Hok und ihre F₁-Hybriden wurden im Institute for Animal Experiment, Hokkaido University School of Medicine, gezüchtet und aufgezogen. Es wurden männliche und weibliche Tiere benutzt.

Die Ratten wurden im Alter von 5 - 7 Wochen thymektomiert und viermal in 2-Wochen-Intervallen mit 200rad bestrahlt. Sie wurden 6 Wochen nach der letzten Bestrahlung getötet.

Tabelle 2

Die genetische Determinierung der Empfänglichkeit für Thyreoiditis bei der Ratte

Ratten	Genotyp v. RT1	Anzahl d. Ratten	Häufig- keit (%)	<u>Grad der Thyreoiditis</u>				
				0	+1	+2	+3	+4
BUF	b/b	15	100	0	0	0	1	14
WKA	k/k	18	22	14	2	2	0	0
K/BF ₁	k/b	26	92	2	4	7	9	4
K/BF ₁ BC	k/b	24	96	1	8	2	5	8
zu WKA*								
	k/k	24	67	8	6	2	4	4

*K/BF₁ Ratten wurden zu WKA/Hok Ratten zurückgekreuzt.

Tabelle 3

Die Wirkung der Bestrahlung auf die Schilddrüsenfunktion

Stamm	Gruppe	2 w(a)		4 w			6 w	
		T3(b)	T4(c)	T3	T4		T3	T4
K/BF ₁	Tx* + X**	41,8 +/- 20,3	3,6 +/- 1,2	64,8 +/- 6,9	5,1 +/- 0,7		54,7 +/- 13,6	4,4 +/- 2,0
	STx*** + X	47,8 +/- 8,3	3,5 +/- 0,7	64,6 +/- 7,0	4,9 +/- 1,2		57,8 +/- 10,9	6,3 +/- 1,7
	Tx	-	-	-	-		62,6 +/- 11,7	6,1 +/- 1,7
	STx	-	-	-	-		69,6 +/- 22,0	6,3 +/- 2,0
	Tx + X	77,7 +/- 14,1	4,6 +/- 1,1	76,7 +/- 11,4	4,6 +/- 1,3		72,6 +/- 11,6	3,9 +/- 1,0
K/AF ₁	STx + X	74,5 +/- 18,1	4,7 +/- 1,2	84,2 +/- 15,0	4,8 +/- 1,2		76,7 +/- 15,6	5,0 +/- 0,4
	STx	-	-	-	-		57,8 +/- 21,5	3,2 +/- 1,8

Jeder Mittelwert wurde aus den Untersuchungsergebnissen von 6 Ratten, 3 männlichen und 3 weiblichen, gebildet.

(a) Wochen nach der letzten Bestrahlung.

(b) Tri-jodothyronin (ng/100 ml), Mittelwert +/- s

(c) Thyroxin (µg/100 ml), Mittelwert +/- s

T3 von K/BF₁: Tx + X: signifikant (α = 0,05)

STx + X: signifikant (α = 0,025)

T4 von K/BF₁: Tx + X: nicht signifikant (α = 0,05)

STx + X: signifikant (α = 0,01)

s, i.e. Standardabweichung

* Tx, i.e. Thymektomie

** X, i.e. Bestrahlung

*** STx, i.e. Scheinthymektomie

In fortgeschrittenen Stadien bestehen zelluläre Infiltrate hauptsächlich aus Plasmazellen, die im allgemeinen im Zentralgebiet des diffusen zellulären Infiltrats lokalisiert sind, wohingegen sich die Zahl der T-Zellen im an die geschädigten Follikel angrenzenden Gebiet jedoch vermehrt.

Immunofluoreszenzanalysen mit lebensfähigen und azetonfixierten FECs enthüllten, daß Anti-FEC-Auto-Ak existierten, die ebenso mit der Oberfläche reagierten wie das Zytoplasma der FECs.

Der Anstieg der Anti-FEC-Auto-Ak ist nahezu kongruent mit der Häufigkeit und dem entsprechenden histologischen Nachweis der Thyreoiditis (Tabelle 4).

4.1.3. Thyreoidtransplantation bei Ratten, die nach Thymektomie und Bestrahlung eine autoimmune Thyreoiditis entwickeln

Ansar Ahmed et al. hatten 1981 beschrieben, daß die Transplantation einer normalen Schilddrüse nach Bestrahlung unter die Nierenkapsel von syngenetischen, thymektomierten und bestrahlten (Tx-X) Ratten zur Entwicklung von Thyreoiditis in den ektopisch verpflanzten Schilddrüsen führt.

Eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der Schädigung in der transplantierten Schilddrüse und der eigenen Schilddrüse des Empfängers wurde beobachtet. Die Histopathologie von beiden, transplantierte und eigener Schilddrüse, war gleichartig und durch Infiltration mit mononuklearen Zellen zusammen mit Plasmazellen gekennzeichnet.

Umgekehrt führte die Transplantation einer erkrankten Schilddrüse von Tx-X Ratten auf normale Tiere zu einem Rückgang der Schädigung im Transplantat. So wurden bei Untersuchungen 60 Tage nach der Transplantation keine Anzeichen einer Thyreoiditis mehr gefunden.

Tabelle 4

Korrelation zwischen Anti-FEC-Auto-AK-Produktion und der Entwicklung der Thyreoiditis

		Häufigkeit und histologischer Grad der Thyreoiditis					
		2 Wochen ^b		4 Wochen		6 Wochen	
Ratten	Gruppe ^a	Anz. pos.	M.G. +/- ^c	Anz. pos.	M.G. +/- ^s	Anz. pos.	M.G. +/- ^s
K/BF ₁	Tx* + X**	1/6	0,5 +/- 1,2	0/6	0,0 +/- 0,0	5/6	2,2 +/- 1,3
	STx*** + X	0/6	0,0 +/- 0,0	4/6	1,5 +/- 1,2	3/6	0,7 +/- 0,8
	Tx	-	-	-	-	0/6	0,0 +/- 0,0
	STx	-	-	-	-	0/6	0,0 +/- 0,0
	Tx + X	0/6	0,0 +/- 0,0	0/6	0,0 +/- 0,0	0/6	0,0 +/- 0,0
K/AF ₁	STx + X	0/6	0,0 +/- 0,0	0/6	0,0 +/- 0,0	0/6	0,0 +/- 0,0
	STx	-	-	-	-	0/6	0,0 +/- 0,0
Anti-FEC-Auto-AK der IgG-Klasse							
		2 Wochen ^b		4 Wochen		6 Wochen	
		Anz. pos.	Titer ^d	Anz. pos.	Titer	Anz. pos.	Titer
K/BF ₁	Tx + X	2/6	0,3 +/- 0,8	0/6	0,8 +/- 0,0	5/6	5,3 +/- 3,1
	STx + X	0/6	0,0 +/- 0,0	4/6	3,3 +/- 3,1	3/6	1,7 +/- 2,6
	Tx	-	-	-	-	1/6	0,0 +/- 0,0
	STx	-	-	-	-	0/6	0,0 +/- 0,0
K/AF ₁	Tx + X	N.T. ^e				1/6	0,7 +/- 1,6
	STx + X			N.T.		0/6	0,0 +/- 0,0
	STx					0/6	0,0 +/- 0,0

Zu Tabelle 4

- a) Jede Gruppe besteht aus 3 männlichen und 3 weiblichen Tieren
- b) Wochen nach der letzten Bestrahlung
- c) Mittlerer histologischer Grad +/- Standardabweichung (s)
- d) Mittlerer Titer (log 2) +/- Standardabweichung (s)
- e) Nicht getestet

* Tx, i.e. Thymektomie

** X, i.e. Bestrahlung

*** STx, i.e. Scheinthymektomie

Schilddrüsen, die von normalen Tieren stammten und auf syngenetische normale Ratten übertragen wurden, blieben über einen Zeitraum von 60 Tagen gesund und intakt (Tabelle 5).

Im Gegensatz zu normalen Tieren sind Tx-X Ratten unfähig die allogene-tisch transplantierte Schilddrüse innerhalb von 28 Tagen nach der Verpflanzung vollständig abzustößen, was darauf schließen läßt, daß durch diese Behandlung eine Abschwächung der zellvermittelten Immunität erfolgt.

Diese Ergebnisse weisen wie die Versuche von Penhale et al. (1975, 1982) darauf hin, daß die pathologischen Veränderungen, die in der Schilddrüse der Tx-X Ratten vorkommen, nicht dem lokalen Effekt der Bestrahlung der Schilddrüse zuzuschreiben sind. Sie unterstützen weiterhin das Konzept, daß dieser Vorgang immunologischerseits durch schilddrüsen-spezifische zirkulierende Komponenten bei Abwesenheit einer normalen Immunregulation möglich wird.

4.1.4. Der Einfluß von Testosteron auf die Entwicklung von auto-immuner Thyreoiditis in thymektomierten und bestrahlten Ratten

1982 hatten Ansar Ahmed et al. die Bedeutung der Orchiektomie für die Entwicklung autoimmuner Krankheiten der Schilddrüse nach Thymektomie und Bestrahlung (Tx-X) in männlichen PVG/c Ratten veröffentlicht. Ansar Ahmed et al. konnten nachweisen, daß die Orchiektomie die Bereitschaft zur Ausbildung der entsprechenden Thyreoiditis verstärkt (Tabelle 6).

Umgekehrt wird die Entwicklung dieses Zustandes bei orchiektomierten Ratten durch Testosterongabe merklich reduziert oder sogar verhindert. Wenn es in verschiedenen Dosen als Ölinjektion über einen Zeitraum von 15 Wochen gegeben wird, ist der Hemmeffekt auf die Entwicklung der Thyreoiditis und der Thyreoglobulin-Ak direkt dosisabhängig.

Tabelle 5

Zusammenfassung der Ergebnisse der syngenetischen Thyreoidtransplantation in Tx-X* und normalen Ratten

Status d. Spenders	Status d. Empfängers	Anz.d. Tiere	Immunpathologie des Spendergeschilddrüse		Immunpathologie der Empfängergeschilddrüse	
			vor der Transpl.	60 Tage post Transpl.	durch- schnittl. Thyreoid- pathologie	Ak zu Thyreo- globulin (durchschnittl. log 2 Skala)
Normal	Normal	16	0	0	0	0
Normal	Tx-X*					
	a) Thyreoiditis					
	pos.	7	0	1,9 +/- 0,3	1,7 +/- 0,2	9,07 +/- 0,7
	b) Thyreoiditis					
	neg.	8	0	0	0	0
Tx-X*						
a) Thyreoiditis						
pos.	Normal	9	2,6 +/- 0,4	0	0	0
b) Thyreoiditis						
neg.	Normal	6	0	0	0	0

* Tx-X, i.e. thymektomiert und bestrahlt

Tabelle 6

Die Wirkung von Testosteronimplantaten auf die Entwicklung von Thyreoiditis bei orchiektomierten Ix-X* Ratten

Gruppe	**Anzahl d. Tiere	Thyreoiditis				Ak gegen Thyreoglobulin	
		%		mittlere Thyreoid- pathologie +/-s		mittlere Thyreoid- pathologie +/-s	
		Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
1) Präpuberal orchiektomiert	14	79	1,9 +/- 0,3	86	7,7 +/- 1,1		
2) Präpuberal orchiektomiert + Testosteron- implantat	30	20	0,4 +/- 0,1	36	2,4 +/- 0,6		

* Ix-X, i.e. thymektomiert und bestrahlt

** Die Anzahl der Tiere in jeder Gruppe ist im allgemeinen die Summe der einzelnen Experimente mit einem Minimum von 8 Tieren pro Experiment.

Dosen zwischen 150 ng und 150 µg/100 mg Körpergewicht reduzierten die Häufigkeit und Heftigkeit dieser Krankheit, während Dosen von 500 µg und 5000 µg diese autoimmunen Effekte aufhoben (Abbildung 1).

Testosteron in implantierter Form hat einen ähnlichen Effekt. Niedrige Dosen Testosteron wirkten sich auch bei der Behandlung aller weiblichen Tx-X Ratten günstig aus.

4.1.5. Die Wirkung von weiblichen Sexualsteroiden auf die Entwicklung von autoimmuner Thyreoiditis in thymektomierten und bestrahlten Ratten

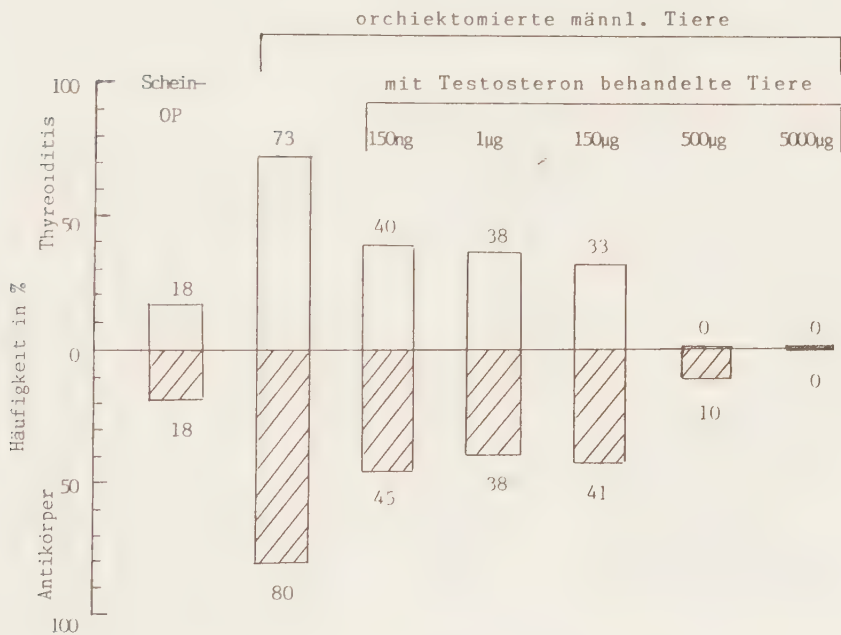
Ansar Ahmed et al. untersuchten 1983 die Wirkung weiblicher Sexualhormone auf die Entwicklung einer autoimmunen Thyreoiditis bei thymektomierten und bestrahlten Ratten. Weibliche PVG/c Ratten waren empfänglicher für die, durch Thymektomie und Bestrahlung (Tx-X) ausgelöste, autoimmune Thyreoiditis als die in gleicher Weise behandelten männlichen Tiere. Eine präpuberale Ovariectomie erhöhte diese Empfänglichkeit zusätzlich. Die Gabe von Östrogen oder Progesteron an Gruppen von ovariectomierten Tx-X Tieren im Alter von 4 Wochen über einen Zeitraum von 15 Wochen änderte signifikant den Versuchsablauf.

Auf diese Weise wiederholt verabreichte Östrogendosen in Höhe von 1 µg und 10 µg/100 g Körpergewicht führten zu einer teilweisen Unterdrückung der Thyreoiditis mit einer entsprechenden Verminderung der Ak zu Thyroglobulin. Ähnlich hatte die einmalige Applikation von Östrogen einen suppressiven Effekt auf die Entwicklung von Autoimmunität in ovariectomierten Tx-X Weibchen.

Das verabreichte Östrogen verminderte ebenso die Häufigkeit der Thyreoiditis und die Auto-Ak-Produktion in orchiektomierten männlichen Tx-X Ratten bei entsprechender Behandlung (Tabelle 7).

Abbildung 1

Die Wirkung verschiedener Testosterondosen (0,15-5000 μ g) auf die Entwicklung der Thyreoiditis bei Tx-X*, Orx** Ratten



* Tx-X, i.e. thymektomiert und bestrahlt

** Orx, i.e. orchiektomiert

Tabelle 7

Die Wirkung von Östrogenimplantaten auf die Entwicklung von Thyreoiditis bei gonadektomierten männlichen und weiblichen Ix-X* Ratten

Gruppe	Anzahl d. Tiere	Thyreoiditis		Ak gegen Thyreoglobulin	
		Häufigkeit	% mittlere Thyreoid- pathologie +/-s	Häufigkeit	% mittlere Thyreoid- pathologie +/-s
1) nur ovariektomiert	11	82	2,0 +/- 0,4	91	6,4 +/- 0,4
2) ovariektomiert + Östrogen	7	28	0,6 +/- 0,4	42	2,3 +/- 1,1
3) nur orchiektomiert	11	64	1,5 +/- 0,4	73	5,1 +/- 1,2
4) orchiektomiert + Östrogen	6	16	0,5 +/- 0,5	16	1,2 +/- 1,1

* Ix-X, i.e. thymektomiert und bestrahlt

Im Gegensatz zu den Hemmeffekten von Östrogen schienen die wiederholten Gaben von Progesteron in Dosen von 250ng und 1500 µg/100µg Körpergewicht das Niveau der Autoimmunität zu steigern.

Daraus konnte man schließen, daß bestimmte Sexualhormone die Empfänglichkeit für Autoimmunkrankheiten nach Thymektomie und Bestrahlung steigern. Des weiteren scheint die höhere Krankheitshäufigkeit bei den Weibchen durch das Gleichgewicht zwischen Östrogen- und Progesteron-Aktivität bestimmt zu sein. Progesteron wiederum scheint antagonistische Einflüsse zu haben.

4.1.6. Tiermodell der humanen Erkrankung: lymphatische Thyreoiditis. (Autoimmune Thyreoiditis bei Ratten durch Thymektomie und Bestrahlung)

Penhale et al. veröffentlichten 1982 ebenfalls ein tierexperimentelles Modell an der Ratte mit der Möglichkeit der Auslösung einer autoimmunen Thyreoiditis nach Thymektomie und Bestrahlung (Tx-X).

Es ergaben sich einige wichtige Aspekte bei den immunologischen Krankheiten der Schilddrüse des Menschen, insbesondere der Hashimoto Thyreoiditis, im Vergleich mit den Autoimmunkrankheiten der Schilddrüse von Tx-X Ratten. Diese Krankheit ist chronisch verlaufend und dauert bei Krankheitsausbruch wenigstens 18 Monate an. Der Schaden entwickelt sich sofort, ohne daß zwangsläufig eine Immunisierung mit Auto-Ag in Hilfskomplexen nötig ist.

Die histologisch am deutlichsten sichtbare Veränderung bei der Hashimoto Thyreoiditis ist die Infiltration mit hauptsächlich kleinen Lymphozyten. Die Ausbildung germinativer Zentren wurde jedoch nicht regelmäßig bei den Schilddrüsen der behandelten Ratten beobachtet. Eine deutlich sichtbare Verbindung besteht zwischen der Zahl der Ak gegen Schilddrüsenkomponenten und der Schwere der Erkrankung bzw. der pathologischen Veränderungen.

Eine familiär gebundene Empfänglichkeit für autoimmune Krankheitsbilder der Schilddrüse am Menschen ist bekannt. In ähnlicher Weise spielen genetische Faktoren (nicht MHC-abhängig) eine Rolle bei der Ausbildung autoimmuner Krankheiten der Tx-X behandelten Ratte.

Bei Frauen im mittleren Lebensabschnitt konnte ein Erkrankungsgipfel für Hashimoto-Strumen im Vergleich zu Männern (30 : 1 bei der hyperzellulären Variante, 4 : 1 bei der fibrinösen Variante) gesehen werden. Eine ähnlich geschlechtsbezogene Erkrankungsrate konnte bei Tx-X behandelten Ratten gefunden werden.

4.2 Lupus erythematoses(LE)

Bei der Autoimmunkrankheit systemischer Erythematoses, früher Lupus erythematoses, verursachen Auto-Ak eine Schädigung, die charakteristische immunologische Anzeichen trägt. Diese Schädigung ist auch für die Glomerulonephritis und andere Gewebeläsionen verantwortlich.

4.2.1. Einflüsse der Thymusdrüse auf die Autoimmunität

Wofsy et al. haben 1982 die Rolle des Thymus bei der Entwicklung von Autoimmunität bei MRL/Mp-lpr/lpr (MRL-lpr) Mäusen überprüft. MRL-lpr Mäuse entwickeln eine lymphoproliferative Störung, die in Form von systemischem Lupus erythematoses und massiver Proliferation einer Subpopulation von Lyt-1⁺23⁺ T-Zellen charakterisiert ist (Tabelle 8).

Nach dem Verfahren von Ledbetter et al. (1979, 1980) konnte mit Hilfe von fluoreszeinkonjugierten monoklonalen Antikörpern und fluoreszenzaktivierten "Zellsortierern" ein anomales Differenzierungsmuster im MRL-lpr Thymus nachgewiesen werden, das durch ein Fehlen von Lyt-123⁺ Thymozyten und einer wachsenden Häufigkeit von Lyt-1⁺23⁺ Thymozyten gekennzeichnet ist. Neonatale Thymektomie verzögerte die Lymphoproliferation, verminderte die Auto-Ak-Konzentration, verbesserte die Nierenfunktion und verlängerte das Leben.

Des weiteren führte die neonatale Thymektomie zu einer relativ spezifischen Elimination des Teilkollektives von T-Zellen, die in den lymphoproliferativen Prozeß verwickelt waren.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Thymustreifung der T-Zellen mit den allogenetischen Charakteristika einer Helferzellsubpopulation bei der markierten Lymphoproliferation und schweren Autoimmunität der MRL-lpr Mäuse mitwirken könnte.

Neonatale Thymektomie könnte vor Autoimmunität schützen, indem sie die Reifung dieser Helferzellsubpopulation verhindert.

Tabelle 8

Lymphozyten-Subpopulationen im Thymus

Stamm (Alter)	Positive Zellen (%)			
	Thy-1,2	Lyt-1	Lyt-2	Lyt-3
MRL - +/+ (5 Monate)	94	90	78	75
MRL - lpr (6 Wochen)	97	90	82	79
MRL - lpr (5 Monate)	87	88	44	43

Die Resultate stellen die Mittelwerte der Untersuchungsergebnisse der lebenden Mäuse dar.

In allen Fällen war der Standardfehler geringer als 10 % des absoluten Wertes.

4.2.2. Die Rolle des Thymus beim LE der Maus und beim zellulären Transfer der Krankheit

Die von A. N. Theofilopoulos 1982 beschriebenen Studien an lpr-lpr Mäusen führten zu der Annahme, daß die frühe schwere SLE-ähnliche Krankheit bei obengenannten Mäusen durch kranke Stammzellen verursacht wird. Diese führen über eine Differenzierung im Thymus (ungeachtet des eigenen Ursprungstyps) zu einer Proliferation der Thy 1,2⁺, Ly 1,2⁺ Zellen, was wiederum den Ausbruch einer Hypergammaglobulinämie beschleunigt oder unterstützt, sowie die Produktion der Auto-Ak und das Krankheitsbild induziert.

Dies ist eines der wenigen Tiermodelle, in dem ein einziger genetischer Defekt solch tiefgreifende Wirkung auf die Entwicklung einer generalisierten Autoimmunität hat.

Die Wichtigkeit der lpr-Gene am Ausbruch des frühen LE bei lpr/lpr Mäusen konnte weiterhin durch die Tatsache bestätigt werden, daß ein Ausbruch der T-Zellproliferation durch zwei therapeutische Verfahren, nämlich die gesamte Lymphbestrahlung sowie die Prostaglandinzufuhr, verhindert werden konnte.

Folgende weitere Erkenntnisse konnten aus den Versuchen gewonnen werden:

- a) Eine Vielfalt von Lymphzellenabnormalitäten können den SLE begleiten.
- b) Der Thymus ist wichtig für den Ausbruch der lpr/lpr Erkrankung, sein Genotyp jedoch irrelevant.
- c) Der Thymus einer an frühem schwerem Lupus erkrankten Zuchtlinie (lpr/lpr) scheint keine einzigartigen inneren Abnormalitäten zu haben, so daß man frühen SLE auf eine Unterlinie, die späten SLE entwickelt, übertragen könnte.

Im Gegensatz zu den lpr/lpr Mäusen, zeigen als Neugeborene thymektomierte NZBxW Mäuse, wenn überhaupt, ein schweres Krankheitsbild. Wie von Theofilopoulos (1982) beschrieben starben als Neugeborene thymektomierte

Männchen wie Weibchen früher als die jeweiligen unmanipulierten Kontrolltiere. Tote Tiere hatten eine typische immunkomplexvermittelte Glomerulonephritis.

Diese Ergebnisse stimmen mit jenen von Steinberg et al. (1980) an thymektomierten weiblichen NZBxW Mäusen und jenen von Gershwin et al. (1980) an congenital athymischen NZBxW Nacktmäusen überein, unterscheiden sich jedoch von jenen von Roubinian et al. (1977), der herausfand, daß Thymektomie bei Neugeborenen NZBxW Männchen die Krankheit anregt, bei Weibchen jedoch verhindert.

Es werden dadurch einmal mehr die Unterschiede in der Ätiopathogenese von ähnlichen Krankheiten bei der Vielzahl von SLE-Linien bei Mäusen hervorgehoben und nachdrücklich nahegelegt, daß die Krankheit bei NZBxW Mäusen primär auf Abnormitäten der B-Zellenzahl zurückzuführen ist.

Gegenwärtige Beobachtungen von thymektomierten männlichen BXSB Mäusen, um die Rolle des Thymus' oder der T-Zellen in ihrem Krankheitsstatus zu bewerten, sind jedoch noch nicht aussagekräftig. In anderen Experimenten, die Dr. LM Hanq (1984) durchführte, entwickelten weibliche thymektomierte BXSB Mäuse, denen mit Anti-Thy-1,2⁺ und Komplement behandeltes Knochenmark von männlichen BXSB Mäusen transplantiert wurde, eine schwere frühe SLE-ähnliche Krankheit. Diese Beobachtungen legen stark nahe, daß bei dieser Linie B-Zellabnormitäten ebenfalls wichtige bestimmende Faktoren sind.

In Tabelle 9 sind noch einmal die Charakteristika der Lymphoidzellen bei allen drei autoimmunen Mäusestämmen (NZB, BXSB, MRL) zusammengefaßt. (Tabelle 9).

Tabelle 9

Die Charakteristika der Lymphoidzellen bei SLE-empfindlichen Mäusen

Numerische Abnormitäten

B-Zellen	NZB ↓	NZB/W ↓	BXSB ↑	MRL/1 N
T-Zellen	NZB ↓	NZB/W ↓	BXSB N	MRL/1 ↓

Funktionelle Abnormitäten

B-Zellen	allgemein:	polyklonale Aktivierung, gesteigerte Reifung, Toleranz ↓;
T-Zellen	allgemein:	Toleranz ↓, IL-2 ↓, AMLR ↓;
	selten:	CML- <u>H-2</u> verträglich, polyklonale T-Helferzellen;

In der Regel vorkommende Charakteristika

B-Zellen	Isotopenvielfalt, bedeckendes sIg, Lyb 3 ⁺ -Zellen;
T-Zellen	I-J ⁺ -Zellen, Ag-spezifische T _s , Con A-T _s , Ag-spezifische T _h , allojenische CML, antivirale Zytotoxizität.

Erklärungen zu Tab. 9

CML, zellvermittelte Lympholyse

T_h, T-Helferzelle

T_s, T-Suppressorzelle

sIg, Oberflächen Immunglobulin

Ag, Antigen

N, normal

AMLR, autologe gemischte Lymphozytenreaktion

↑, Zunahme

↓, Abnahme

4.2.3. Genetische, Umwelt- und zelluläre Faktoren in der Pathogenese des systemischen Lupus erythematodes

A. D. Steinberg et al. haben 1982 die zelluläre und genetische Basis der Autoimmunität bei einigen Mäusezuchtlinien untersucht, die ein dem humanen systemischen Lupus erythematodes (SLE) gleichendes Krankheitsbild entwickelten. Es konnte gezeigt werden, daß verschiedene Hintergrundgene für die Krankheit der NZB Mäuse verantwortlich sind.

Ein einzelnes Gen, xid, kann jedoch das übliche Vorkommen der Krankheit bei den NZB Mäusen verhindern (Taurog et al., 1979). Diese Hemmung wiederum kann durch andauernde Verabreichung eines polyklonalen B-Zell-aktivators aufgehoben werden.

Bereits 1970 stellten Steinberg et al. fest, daß die Erkrankung der MRL/lpr/lpr Mäuse durch neonatale Thymektomie verhindert wird. Dies steht im Gegensatz zu dem Effekt der neonatalen Thymektomie bei der Krankheit der (NZBxNZW) F₁ Mäuse.

Cowdery et al. entdeckten 1980, daß das Gen xid zwar eine Krankheit bei NZB, nicht aber bei MRL Mäusen verhindert.

So scheint die zelluläre Basis der Krankheit in verschiedenen SLE ähnlichen Mäusen unterschiedlich zu sein.

4.2.4. Die Wirkung der Thymektomie bei Lupus empfänglichen Mäusen

LeMing Hang et al. haben 1984 den Effekt neonataler Thymektomie auf die Induktion und/oder Modifikation von Mäuse SLE an verschiedenen repräsentativen Mäusegruppen mit Früh-SLE (MRL/Mp-lpr/lpr Weibchen, BXSB Männchen, (NZBxW)F₁ Weibchen, (NZBxBXSB)F₁ Männchen und Weibchen), Spät-SLE (MRL/Mp-+/+ und BXSB Weibchen) und an normalen Linien (BALB/c und C57BL/6 Weibchen) untersucht (Tabelle 10).

Tabelle 10

Phänotypische Analyse der Milzlymphozyten bei Nix* und Kontrolltieren mit Früh-SLE, Spät-SLE und normalen Mäusen

Früh-SLE (n = 7)	Behandlung	Gesamtzahl d. Milzlymphozyten x10	% Thy- 1,2 ⁺	% sIg ⁺
BXSB ♂	Tx**	270 +/- 100	12 +/- 7	62 +/- 4
(NZBxW)F ₁ ♀	Nicht-Tx	250 +/- 140	17 +/- 4	59 +/- 3
	Tx	190 +/- 50	14 +/- 3	67 +/- 2
(WxB)F ₁ ♂	Nicht-Tx	180 +/- 40	43 +/- 1	53 +/- 4
	Tx	300 +/- 120	12 +/- 6	59 +/- 6
(WxB)F ₁ ♀	Nicht-Tx	290 +/- 100	20 +/- 4	56 +/- 4
	Tx	185 +/- 80	13 +/- 2	66 +/- 3
MRL/MP-1pr/1pr ♀	Nicht-Tx	190 +/- 50	42 +/- 3	54 +/- 2
	Tx	90 +/- 10	10 +/- 2	40 +/- 6
Spät-SLE (n = 7)	Nicht-Tx	270 +/- 90	69 +/- 5	18 +/- 2
	Tx	62 +/- 16	12 +/- 3	55 +/- 10
MRL/MP-+/+ ♀	Nicht-Tx	60 +/- 12	48 +/- 8	40 +/- 6
	Tx	118 +/- 30	13 +/- 2	52 +/- 2
BXSB ♀	Nicht-Tx	115 +/- 25	40 +/- 6	48 +/- 5
Normal (n = 7)				
BALB/c ♀	Tx	50 +/- 18	11 +/- 3	60 +/- 3
C57BL/6 ♀	Nicht-Tx	56 +/- 15	43 +/- 8	56 +/- 2
	Tx	40 +/- 8	12 +/- 3	61 +/- 7
	Nicht-Tx	42 +/- 9	38 +/- 6	52 +/- 8

Erklärungen zu Tabelle 10:

Die Milzlymphozytenanalyse erfolgte im jeweiligen Alter in Abhängigkeit zur 50 % Glomerulonephritis-Sterberate.

Die Mäuse der Gruppe 'Normal' wurden im Alter von 18 Monaten analysiert.

Die Werte in den Spalten: Gesamtzahl d. Milzlymphozyten, % Thy-1,2⁺ u. % slg⁺ stellen den Mittelwert +/- Standardabweichung für jede Gruppe dar.

* Tx, i.e. Thymektomie

** NTx, i.e. neonatale Thymektomie

(n = 7), i.e. es wurden jeweils 7 Tiere pro Gruppe untersucht.

Die Ergebnisse deuteten wie auch die Ergebnisse von Steinberg et al. (1980) und Theofilopoulos et al. (1979) darauf hin, daß Thymektomie eine Krankheit nur bei den MRL/Mp-lpr/lpr SLE Mäusen verhindert, und daß dieser Effekt sich verminderte, wenn die Thymektomie erst 3 Wochen nach der Geburt erfolgte.

Die bereits von Gershwin und Ohsugi et al. (1979 und 1980) an anderen SLE Mäusen untersuchte neonatale Thymektomie konnte keine signifikanten Krankheitssymptome erzeugen.

Des weiteren beeinflußt die Erschöpfung ausgereifter T-Zellen von männlichem Spender-BXSB-Knochenmark den Ausbruch von Jugend-SLE in thymektomierten weiblichen Empfängertieren nicht.

Neonatale Thymektomie induziert bei normalen Mäusen keine SLE.

Von Bedeutung ist, daß neonatale Thymektomie die Thy-1,2⁺-Zellpopulation nicht vollständig erschöpfte, d.h. 10-15 % verblieben in der Milz der thymektomierten Mäuse. Diese unvollständige T-Zellenerschöpfung, zusammen mit der früher demonstrierten Abhängigkeit und Überreagibilität von BXSB und (NZBxW)_{F1} B-Zellen gegenüber von T-Helferzellen herrührenden Zusatzsignalen, wirft über frühere Ergebnisse, die besagen, daß B-Zellen von manchen SLE Mäusen selbständig zu Auto-Ak sekretierenden Zellen proliferieren und ausdifferenzieren können, Zweifel auf.

Es erscheint angemessener, daraus zu folgern, daß B-Zellen von verschiedenen SLE Mäusen im Grad ihrer Antwort auf von T-Zellen herrührenden Helfersignalen, der Produktion von T-Zellen vermittelten Helfersignalen und dadurch auch im Ausbruch von B-Zellhyperaktivität und Erkrankung, variieren.

4.2.5. Systemischer Erythematodes nach Thymektomie beim Menschen

Bis heute wurde nur von einigen wenigen Fällen berichtet, bei denen systemischer Erythematodes nach Thymektomie auftrat. Calabrese et al.

berichteten 1981 von einem 18-jährigen Patienten, bei dem, 3 Jahre nach der Thymektomie zur Therapie von Myasthenia gravis, ein systemischer Erythematodes zu diagnostizieren war.

Der Patient hatte erhebliche Defekte in der Suppressor-T-Zellfunktion, die sich durch die Hinzufügung von Thymushormon (Thymosin) in vitro scheinbar teilweise zurückbilden ließen.

Daraus kann gefolgert werden, daß die Störungen im Autoimmunsystem, die sich als Verringerung von Thymushormonen und Suppressoraktivitäten darstellen, vermutlich die Hauptursache für den systemischen Erythematodes bilden.

4.3. Oophoritis

Die Autoimmunkrankheit Oophoritis wurde ähnlich anderen Krankheiten verstärkt am Mäusemodell untersucht. Dabei wurde auch hier vor allem die Rolle des Thymus' in seiner Funktion als immunologisches Organ besonders betrachtet. Um bei den Mäusen das Krankheitsbild der Oophoritis zu erhalten, wurde am 3. Tag postnatal eine Thymektomie durchgeführt.

4.3.1. Studium der zellulären Folgen der nach Thymektomie auftretenden autoimmunen Oophoritis bei Mäusen

1982 wurde von Shimon Sakaguchi et al. am Aichi Cancer Center Research Institute in Nagoya, Japan, die Oophoritis und Thymektomie im Tierversuch unter verschiedenen Aspekten näher untersucht. ,

4.3.1.1. Notwendigkeit der Lyt-1-Effektorzellen zur Oozytenschädigung nach adoptivem Transfer

Bereits Nishizuka und Sakakura (1969) sowie Taguchi et al. (1980) stellten fest, daß Thymektomie bei A/J Mäusen während der kritischen Phase, 2-4 Tage p.p., verschiedene organspezifische Erkrankungen, einschließlich der Oophoritis, verursachen kann.

Übertragbarkeit der Autoimmunkrankheit Oophoritis auf neugeborene Mäuse

Nach der Injektion von syngenetischem Ovarienhomogenat in 2 Monate alte NTx A/J Mäuse, bildeten sich deren Ovarien fast gänzlich zurück und es konnten starke Infiltrationen mit mononuklearen Zellen beobachtet werden (Taguchi u. Nishizuka, 1980).

Wenn nun von den auf diese Weise behandelten NTx Mäusen Milzzellen intraperitoneal in neugeborene A/J Mäuse injiziert wurden, war im allge-

meinen 1-2 Tage nach dem Zelltransfer eine Schädigung der Ovarien zu beobachten.

Wurden die Milzzellen jedoch vor dem Transfer mit Anti-Lyt-1 und Komplement behandelt, so blieben pathologische Veränderungen der Ovarien aus. Die Behandlung der Milzzellen mit Anti-Lyt-2 oder Anti-Lyt-3 und Komplement konnte eine Schädigung der Ovarien nicht verhindern. Sonst konnten an keinem anderen Organ histologische Veränderungen beobachtet werden.

Adoptiver Transfer der autoimmunen Oophoritis in athymische Nacktmäuse

Innerhalb eines Monats konnte die Oophoritis durch Milzzellen von NTx BALB/c(nu/+ oder +/+) Mäusen in adulte syngenetische weibliche Nacktmäuse übertragen werden. Gleichzeitig war eine Erzeugung von Auto-Ak gegen Oozyten zu beobachten. Die Transferaktivität der von NTx BALB/c Mäusen mit Oophoritis stammenden Milzzellen wurde durch Entfernung der Thy-1-Zellen vollständig aufgehoben. Durch Behandlung mit Anti-Lyt-2 oder Anti-Lyt-3 und Komplement konnte nachgewiesen werden, daß die für den Transport verantwortliche T-Zellenuntergruppe von Typ Lyt-1^+ , 23^- ist.

4.3.1.2. Notwendigkeit der Lyt-1-Zellen in normalen weiblichen Mäusen zur Vorbeugung einer Oophoritis

Während der gesamten Experimente lag die Wahrscheinlichkeit für die NTx A/J Mäuse, im Alter von 2 Monaten an Oophoritis zu erkranken, bei 90 % (Sakaguchi et al., 1982).

Schutz thymektomierter Mäuse vor Oophoritis durch Milzzellen normaler Mäuse

Zu verschiedenen Zeitpunkten, vor bzw. nach der Thymektomie, wurde den Mäusen eine einmalige intraperitoneale Injektion von 2×10^7 Milzzellen normaler weiblicher A/J Mäuse verabreicht. Wie aus Tabelle 11 zu erken-

nen, konnte die Krankheit durch eine Injektion innerhalb von 2 Wochen nach NTx völlig verhindert werden. Dieser Schutzeffekt nahm bei Injektion in der 3. Woche nach NTx ab und verlor sich bei Injektion ab der 4. Woche nach NTx vollständig (Tabelle 11).

Schutz thymektomierter Mäuse vor Oophoritis nur durch Milzzellen von adulten Mäusen

Nur die Milzzellen (2×10^7) von jungen erwachsenen Mäusen, die älter als 1 Monat waren, konnten die Ausbildung einer Oophoritis vollständig verhindern. Milzzellen von neugeborenen (bis 7 Tage alt) oder von infantilen Mäusen (bis 14 Tage alt) vermochten dies nicht.

Der Anteil der Thy-1-Zellen in der Milz wurde anhand von Zytotoxizitätstests bestimmt und betrug bis zum Alter von 2 Wochen weniger als 5 %, um allmählich bis auf 30 % bei den Erwachsenen anzusteigen (Tabelle 12).

Verminderte Fähigkeit der von neonatal oophorektomierten (NOx) Mäusen stammenden Milzzellen und Thymozyten eine Oophoritis zu verhindern

Wie aus Tabelle 13 zu erkennen, kann eine intraperitoneale Injektion von mehr als 1×10^7 Milzzellen das Entstehen einer Oophoritis vollständig verhindern. Stammen die Milzzellen jedoch von NOx Mäusen so, ist eine 4 x größere Zellzahl (4×10^7) nötig, um den gleichen Schutzeffekt zu erzielen (Tabelle 13).

Dieses Phänomen ist in ähnlicher Weise auch bei den Thymozyten zu beobachten.

1×10^7 Thymozyten von normalen weiblichen Mäusen können die Entwicklung einer Oophoritis verhindern (Tab. 14), wohingegen 4×10^7 Thymozyten benötigt werden, wenn sie von weiblichen NOx Mäusen stammen.

Tabelle 11

Schutzeffekt einer Milzzelleninjektion in Abhängigkeit der Zeit

2×10^7 Milzzellen werden gegeben am	Anzahl der Ophoritis/ Gesamtanzahl	Schutzeffekt
0. Tag (Geburt)	0/ 5	ja
10. Tag	0/10	ja
17. Tag	0/10	ja
24. Tag	2/10	(ja)(nein)
31. Tag	8/10	nein
NTx* Kontrollgruppe	17/20	

* NTx, i.e. neonatal thymektomiert

Tabelle 12

Schutzeffekt einer Milzzelleninjektion in Abhängigkeit zum Alter der Spendermäuse

2x10 ⁷ Milz- zellen wurden von Mäusen gewonnen im Alter von	Thy-1 ⁺ Zellen in der Milz*	Anzahl der Oophoritis/ Gesamtanzahl	Schutzeffekt
7 Tagen	5 %	8/ 9	nein
14 Tagen	5 %	5/10	(ja)(nein)
21 Tagen	13 %	0/10	ja
1 Monat	23 %	0/10	ja
2 Monate	28 %	0/10	ja
NTx** Kontrollgruppe		18/20	

* Thy-1⁺Zellen wurden anhand eines Zytotoxizitätstests gemessen.

** NTx, i.e. neonatal thymektomiert

Tabelle 13

Verminderte Fähigkeit der Milzzellen von oophorektomierten Mäusen zum Schutz vor Ophoritis

Inokulierte Zell- dosis, i. Tsd.	Anzahl der Ophoritis / Gesamtanzahl		
	Spender: norm. Mäuse	NOx-Mäuse*	D7-Ox-Mäuse**
1 x 1 000	6/ 6	-	-
5 x 1 000	5/10	6/ 7	-
1 x 10 000	0/20	5/10	0/10
2 x 10 000	0/10	3/10	-
4 x 10 000	0/10	0/10	-
NTx*** Kontrollgruppe		18/22	

* NOx-Mäuse, i.e. neonatal oophorektomierte Mäuse

** D7-Ox-Mäuse, i.e. am siebten Tag nach der Geburt oophorektomierte Mäuse

*** NTx, i.e. neonatal thymektomiert

Thymozyten von am 7. Tag oophorektomierten (Ox) Mäusen hatten fast die gleiche Fähigkeit zum Schutz vor Oophoritis wie diejenigen von normalen weiblichen Mäusen (Tabelle 14).

Lyt-1-Milzzellen und Lyt-1-Thymozyten können Oophoritis verhüten

Die Zelloberflächen-Ag der Schutzzellen in Milz und Thymus wurden untersucht (Tab. 15). Durch die Entfernung der Thy-1⁺-Zellen durch Anti-Thy-1 und Komplement wurde die Schutzfunktion der Milzzellen aufgehoben. Ähnlich konnten mit Anti-Lyt-1 und Komplement behandelte Milzzellen keinen Schutz vor Oophoritis mehr bieten.

Die Titer zirkulierender Auto-Ak gegen Oozyten wurden mit Hilfe der indirekten Immunofluoreszenz (IF) festgestellt. In Übereinstimmung mit den histologischen Ergebnissen verhindern hier eindeutig Lyt-1⁺,23⁻, Ia⁻ und Qa-1⁻-Milzzellen die Erzeugung von Anti-Oozyten-Auto-Ak (Tabelle 15).

Üblicherweise werden Thymozyten in Lyt-1⁺,23⁻ und Lyt-1⁺,23⁺ Subpopulationen eingeteilt (Mathieson et al., 1979, Potter et al., 1980).

Behandelt man 4×10^7 Thymozyten mit Anti-Lyt-3 und Komplement, so verhüten die verbleibenden $3-4 \times 10^6$ Lyt-1-Thymozyten die Entstehung einer Oophoritis. Andererseits sind 5×10^6 unbehandelte Thymozyten nicht imstande die Krankheit zu verhindern (Tab. 16), was die Schlußfolgerung zuläßt, daß die Fähigkeit zum Schutz vor Oophoritis bei der Lyt-1-Thymozyten Subpopulation zu finden ist.

Werden 4×10^7 Thymozyten mit Anti-TL-1,2,3⁻ und Komplement behandelt, so schützen auch hier die verbleibenden $4-5 \times 10^6$ TL⁻-Thymozyten vor Oophoritis (Tabelle 16).

Tabelle 14

Verminderte Fähigkeit der Thymozyten von oophorektomierten Mäusen zum Schutz vor Oophoritis

Inokulierte Zell- dosis, i.Tsd.	Anzahl der Oophoritis/ Gesamtanzahl		
	Spender: norm. Mäuse	NOx-Mäuse*	D7-0x-Mäuse**
5 x 1 000	5/ 9	-	-
1 x 10 000	1/10	8/10	1/8
2 x 10 000	1/10	6/10	0/8
4 x 10 000	0/10	1/ 7	-
NTx*** Kontrollgruppe		16/18	

* NOx-Mäuse, i.e. neonatal oophorektomierte Mäuse

** D7-0x-Mäuse, i.e. am siebten Tag nach der Geburt oophorektomierte Mäuse

*** NTx, i.e. neonatal thymektomiert

Tabelle 15

Phänotypen der Zelloberfläche von Milzzellen

Behandlung der Milzzellen mit	Anzahl der untersuchten Mäuse	Anzahl der Mäuse mit Oophoritis
NMS*	8	0
Anti-Thy-1,2	7	6
Anti-Lyt-1,2	15	12
Anti-Lyt-3,2	8	0
Anti-Ia ⁻	7	0
Anti-Qa-1	7	0
NTx** Kontrollgruppe	10	9

* NMS, i.e. Serum von normalen Mäusen gewonnen.

** NTx, i.e. neonatal thymektomiert

Tabelle 16

Phänotypen der Zelloberfläche von Thymozyten

Behandlung der Thymozyten mit	Anzahl der ver- abreichten Zellen i.Tsd.	Anzahl der Oophoritis/ Gesamtzahl	Schutzeffekt
NMS*	4 x 10 000	0/10	ja
NMS*	5 x 1 000	6/10	nein
Anti-Lyt-3,2	4 x 10 000	0/12	ja
Anti-Tl-1,2,3	4 x 10 000	2/10	ja
NTx** Kontrollgruppe		9/10	

* NMS, i.e. Serum von normalen Mäusen gewonnen

** NTx, i.e. neonatal thymektomiert

4.4. Orchitis

4.4.1. Experimentelle autoimmune Orchitis (EAO) nach neonataler Thymektomie bei der Maus

1981 wurde von Taguchi und Nishizuka am Aichi Cancer Center Research Institute in Nagoya, Japan, die Orchitis nach Thymektomie im Tierversuch unter verschiedenen Aspekten näher untersucht.

Bei den Tieren handelte es sich um (C57B1/6Cr x A/JCr) F_1 Mäuse, die sich auch schon in anderen Versuchen als geeignet erwiesen haben (Taguchi und Nishizuka, 1980).

Auswirkungen der neonatalen Thymektomie bezüglich der Anfälligkeit für Orchitis

Die Orchitis bei diesen Tieren war durch Atrophie der Testes und Störungen der Spermatogenese mit Schwund der ausgereiften Spermien, Bildung von vielkernigen Riesenzellen und Lymphozyteninfiltration im Stroma gekennzeichnet.

Dieser Orchitis ging in vielen Fällen zeitlich eine Epididymitis voraus, die durch Lymphozyten- und Granulozyteninfiltration in den subepithelialen Geweben, sowie durch Anhäufung von degenerierten Spermien im epididymalen Ductus charakterisiert war.

Aus Tabelle 17 geht die enge Beziehung zwischen dem Zeitpunkt der Thymektomie (Tx) und dem Auftreten der autoimmunen Orchitis deutlich hervor. Lediglich Tx am 3. Tag (Tx-3) konnte die Krankheit auslösen, wohingegen Tx am 0. Tag oder am 7. Tag keine Wirkung zeigte (Tabelle 17).

Zirkulierende Auto-Ak gegen Spermien (autoantibody(s) against sperms, ASA) wurden im Serum der Mäuse mit indirekter Immunofluoreszenz (IF)

(Taguchi et al., 1980) nachgewiesen. Dabei färbte sich die acrosomale Zone der reifen Spermien, jedoch nicht die der unreifen Spermatiden, stark an.

ASA mit hohen Serum-Titern konnten zwischen dem 120. und 150. Tag beobachtet werden. In diesem Zeitraum war auch das Krankheitsbild am stärksten ausgeprägt.

Der größte Teil der Mäuse mit hohen Titern zirkulierender ASA war steril.

Auswirkungen einer unilateralen Vasektomie (Vx)

Die Häufigkeit der EAO und der Titer der ASA wuchsen noch an, wenn die Tx-3 Mäuse unilateral vasektomiert (Vx) wurden.

Auswirkungen einer Injektion einer Milzzellensuspension

Epididymitis und Orchitis konnten in den Tx-3 Mäusen durch Injektion einer Suspension von Erwachsenenmilzzellen am 4. Tag verhindert werden. Die wirkungsvollsten Milzzellen stammten von normalen männlichen Tieren. Milzzellen von normalen weiblichen und von am 0. Tag orchiektomierten (Orx) Spendern zeigten geringere Wirkung, während jene der Tx-3 Tiere, männlich wie weiblich, Epididymitis und Orchitis nicht zu verhindern mochten (Tabelle 18).

Auswirkungen der neonatalen Thymektomie auf die Fertilität

Fruchtbarkeitstests haben gezeigt, daß die Fertilität durch die neonatale Thymektomie am 3. Tag postnatal verringert wurde (Tabelle 19).

Tabelle 17

Auswirkung der neonatalen Thymektomie (NTx)

Operationsalter in Tagen	Lebensalter in Tagen	Zahl der Mäuse		
		Gesamtzahl	mit Orchitis (%)	mit ASA* (%)
-	30-150	90	0 (0)	0 (0)
0	120	10	0 (0)	0 (0)
3	30	10	0 (0)	0 (0)
	40	11	0 (0)	0 (0)
	50	13	0 (0)	0 (0)
	60	15	0 (0)	2 (13)
	90	22	1 (4,5)	4 (18)
	120	22	5 (23)	9 (41)
	150	24	4 (17)	10 (42)
7	60	20	0 (0)	0 (0)
	150	23	0 (0)	0 (0)

* ASA, i.e. Antibody Against Sperms

Tabelle 18

Auswirkung von Milzzellsuspensionsinjektionen

Herkunft der Zellen	Anzahl der verabreichten Zellen i. Isd.	Anzahl der untersuchten Mäuse	Anzahl der Mäuse mit Epididymitis	Schutzeffekt
-	-	22	9 (41 %)	-
normal, männl.	4 x 100	12	6 (50 %)	nein
	4 x 1 000	26	2 (8 %)	ja
	4 x 1 000	22 ⁺	1 (5 %)	ja
	4 x 10 000	14	0 (0 %)	ja
normal, weibl.	4 x 100	14	5 (36 %)	nein
	4 x 1 000	16	6 (38 %)	nein
	4 x 10 000	19	0 (0 %)	ja
Orx*	4 x 1 000	24	11 (46 %)	nein
männl.	4 x 10 000	15	0 (0 %)	ja
Tx-3** männl.	4 x 10 000	16 ⁺⁺	11 (69 %)	nein
Tx-3** weibl.	4 x 10 000	12 ⁺⁺	8 (67 %)	nein

Die Suspensionen wurden am vierten Tag nach der Geburt verabreicht.

Die Mäuse wurden im Alter von 90 Tagen getötet und untersucht.

* Orx, i.e. orchiektomiert

** Tx-3, i.e. Thymektomie wurde am 3. Tag nach der Geburt durchgeführt.

⁺ Empfängertiere wurden im Alter von 150 Tagen getötet. Die Histologie der Testes aller Mäuse zeigte Normalbefund.

⁺⁺ Orchitis konnte nach Verabreichung von 4×10^7 Zellen männlicher Tx-3 Tiere bei 5 Empfängermäusen (31 %), bzw. nach Verabreichung von 4×10^7 Zellen weiblicher Tx-3 Tiere bei 4 Empfängermäusen (33 %), beobachtet werden.

Tabelle 19

Auswirkung der neonatalen Thymektomie (NTx) auf Fertilität und ASA*

	Gesunde Mäuse	Tx-3 Mäuse **
Anzahl der Mäuse	10	20
Anzahl der Mäuse mit ASA* (%)	0 (0)	8 (40)
Anzahl der steri- len Mäuse (%)	0 (0)	6 (30)

* ASA, i.e. antibody against sperms

** Tx-3, i.e. Thymektomie wurde am 3. Tag nach der Geburt durchgeführt.

4.5 Myasthenia gravis

Hohlfeld und Weckerle stellten 1981 fest, daß die Myasthenia gravis pseudoparalytica bei einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 2 bis 5 pro Million Bevölkerung und einem ständigen Vorkommen von ca. 50 pro Million eine vergleichsweise seltene Erkrankung darstellt.

Dessen ungeachtet ist die Myasthenie seit Jahren Gegenstand intensiver Forschungsanstrengungen. Als Versuchstiere dienten hauptsächlich Fische, Schlangen (Alpha-Bungarotoxin, Alpha-BT) und Kaninchen aber auch Ratten und Mäuse (Hohlfeld und Weckerle, 1981, Patrick und Lindstrom, 1973, Scadding und Havard, 1981).

4.5.1. Prototyp einer Antirezeptor-Autoimmunkrankheit

Entdeckung des Tiermodells der Myasthenie

Die Amerikaner Patrick und Lindstrom (1973) versuchten Anfang der 70er Jahre für präparatorische Zwecke Antikörper (Ak) gegen Fisch-Acetylcholinrezeptoren herzustellen. Sie immunisierten Kaninchen mit Acetylcholinrezeptoren (AChR) und fanden, wie erwartet, im Serum spezifische Anti-AChR-Ak. Die eigentliche sensationelle Beobachtung war jedoch, daß die Tiere muskelschwach wurden. Patrick und Lindstrom erkannten, daß ihre Kaninchen an einem Myasthenie-ähnlichen Syndrom erkrankt waren.

Es zeigte sich, daß diese sog. experimentelle Autoimmun-Myasthenia gravis (EAMG) ein exaktes Ebenbild der Effektorphase der humanen Myasthenie darstellt.

Passiver Transfer der Autoimmunkrankheit Myasthenie vom Menschen auf die Maus

Auto-Ak gegen AChR sind nicht nur 'diagnosetauglich', sondern spielen auch bei der Pathogenese eine entscheidende Rolle.

Mäuse entwickelten nach Injektion von Ak-Fractionen aus Myasthenie-Patientenserum die Symptome einer Myasthenie (Toyka et al., 1975), d.h. Muskelschwäche und Abnahme der AChR, wobei die Konzentration der Anti-AChR-Ak umgekehrt proportional zur Muskelkraft ist.

Der passive Transfer von Ak kann auch als Ursache der neonatalen Myasthenie angesehen werden. Es handelt sich um eine vorübergehende Form der Myasthenia gravis, bei der die Anti-AChR-Ak durch diaplazentaren Transfer in die Kinder Myasthenie-kranker Mütter gelangen. Die Krankheitserscheinungen verschwinden mit dem Fallen des Ak-Titers nach 1 bis 6 Wochen wieder (Keesy et al., 1977, Scadding und Havard, 1981, Hohlfeld und Weckerle, 1981).

Die Rolle des Thymus'

10 % bis 15 % der Myasthenie-Patienten haben ein Thymom, und über 2/3 der Verbleibenden zeigen das Krankheitsbild einer 'Thymitis', d.h. sie zeigen eine Infiltration des Thymusmarks mit Lymphozyten, die germinative Zentren mit B-Zellen bilden (Hohlfeld und Weckerle, 1981, Scadding und Havard, 1981).

Pathophysiologie der Endplatte

(Abbildung 2)

Es gilt als gesichert, daß bei der Myasthenie die Anzahl der funktionierenden AChR der postsynaptischen Membranen aufgrund der Einwirkung von Anti-AChR-Auto-Ak verringert ist (Fambrough et al., 1973).

Es gibt Hinweise für mehrere Mechanismen des Rezeptorverlustes.

Zum einen scheint die Bindung von Anti-AChR-Ak mit nachfolgender Aktivierung von Komplement zu einer partiellen Lyse der postsynaptischen Membran zu führen (Engel et al., 1977).

Zum anderen soll die Ak-Bindung den Rezeptorabbau beschleunigen, so daß die Rezeptordichte verringert wird (Kao u. Drachman, 1977).

Schließlich kann man sich eine pharmakologische Blockade der AChR-Funktion durch Ak vorstellen (Hohlfeld und Weckerle, 1981).

Pathogenese der Myasthenie

Aus den Erkenntnissen der letzten Jahre konnten Hohlfeld und Weckerle im Jahre 1981 eine umfassende "3-Stadien-Hypothese" ableiten (Abbildung 3).

Die Grundlage dieser Hypothese war die Entdeckung von pluripotenten Stammzellen im normalen Thymus, die in vitro zu quergestreiften Muskelzellen ausdifferenzieren können.

Die Hypothese postuliert dementsprechend, daß es im ersten Stadium der Myasthenie-Entstehung im Thymus zur Induktion und Differenzierung von AChR-tragenden Muskelzellen kommt.

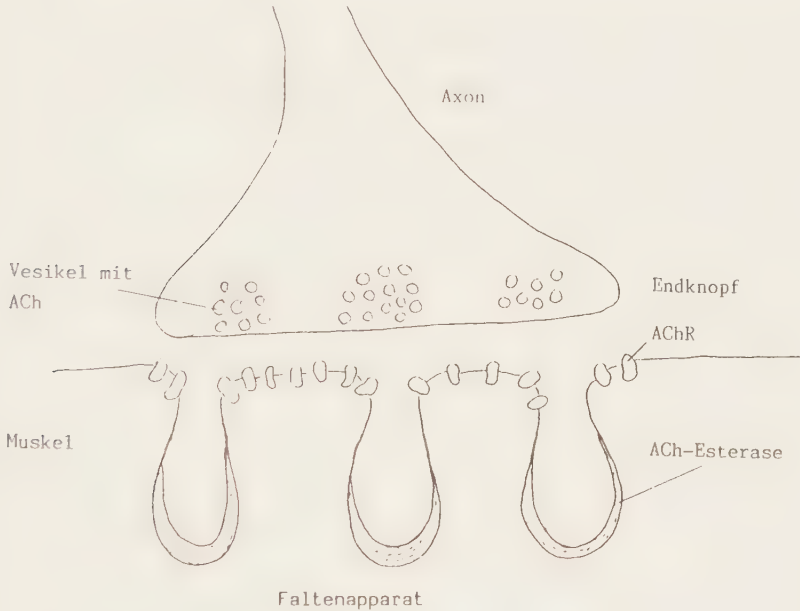
Im zweiten Stadium der Pathogenese muß eine Autosensibilisierung von T-Lymphozyten gegen Determinanten der ektopischen Muskelzellen stattfinden. Wahrscheinlich werden AChR aus Thymusmuskeln von ortsständigen Makrophagen aufbereitet und den im Thymus heranreifenden T-Lymphozyten zusammen mit Genprodukten des Haupthistokompatibilitätskomplexes in immunogen wirkender Form dargeboten.

In einem dritten Stadium werden die autosensibilisierten T-Lymphozyten in die Peripherie auswandern, wo sie dann immunregulatorisch wirken.

In Zusammenarbeit mit Dr. Inge Kalies (Zentrum für Biochemie, Hannover) fanden Hohlfeld et al. (1981) Hinweise dafür, daß es sich bei den autosensibilisierten T-Lymphozyten der Peripherie praktisch ausschließlich um Helferzellen handelt.

Abbildung 2

Schematische Darstellung einer neuromuskulären Endplatte beim Säuger



In der Nervenendigung wird Azetylcholin (ACh) in Form kleiner Vesikel, die jeweils ca. 10.000 ACh-Moleküle enthalten, bereitgehalten.

Beim Eintreffen eines Aktionspotentials entleeren sich ca. 300 Vesikel auf einmal in den synaptischen Spalt.

Die ACh-Moleküle diffundieren in <1 ms zur subsynaptischen Muskelzellmembran, wo sie an die AChR gebunden werden.

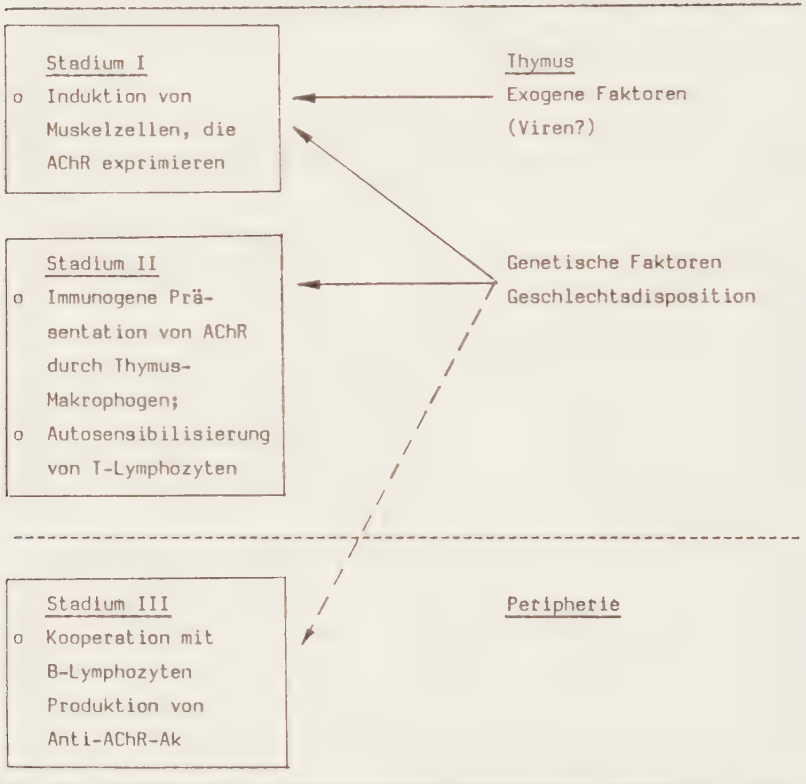
Es kommt zur Öffnung von Ionenkanälen, durch die dann ein Ionenstrom fließt, der wiederum die Muskelfasern depolarisiert und überschwellig erregt. Dies führt zur Kontraktion der Faser.

Das ACh im Spaltraum wird in <1 ms von der ACh-Esterase abgebaut und unwirksam gemacht.

AChR, i.e. Acetylcholinrezeptor

Abbildung 3

3-Stadien-Hypothese der Pathogenese der Myasthenie



AChR, i.e. Acetylcholinrezeptor

4.6. Diabetes mellitus

Die biologisch gezüchteten (bio-breeding) BB-Ratten sind erst seit kurzem als gutes Modell des spontanen Diabetes mellitus bekannt.

Zum ersten Mal wurden sie 1974 von Reginald und Chappel in den "Bio Breeding Laboratories, Ltd" (Ottawa, Kanada) entdeckt.

Nakahoda et al. (1977, 1978) beschrieben die Charakteristika des Syndroms des Diabetes' bei den Ratten. Männliche und weibliche Ratten entwickeln Hyperglykämie in gleicher Häufigkeit und Stärke. Diabetische Tiere sind von einer täglichen Insulingabe abhängig.

4.6.1. Spontaner autoimmuner Diabetes mellitus der BB-Ratte

Like, Butler et al. erforschten 1982 einige immunologische Aspekte der Krankheit.

Bis jetzt haben Untersuchungen folgende Eigenschaften des Syndroms Diabetes mellitus aufgedeckt:

- genetische Prädisposition,
- gleiche Häufigkeit und gleicher Schweregrad der Krankheit bei männlichen und weiblichen Ratten,
- Fehlen von Adipositas,
- Lebensnotwendigkeit einer Insulintherapie,
- lymphozytische Insulitis mit Zerstörung der β -Zellen des Pankreas,
- lymphozytische Thyreoiditis und das Vorhandensein von Auto-Ak gegen die Ag der glatten Muskulatur, der Schilddrüse und anderer Zellen.

Die Tiere wurden in keimfreier Umgebung aufgezogen, dabei konnte Diabetes mit einer Häufigkeit von 7 % bei Paarung von normalen x normalen (N x N), 20 % bei normalen x diabetischen (N x D) und 50 % bei diabetischen x diabetischen (D x D) Ratten beobachtet werden.

Obwohl die BB-Ratte vielleicht kein besonders geeignetes Modell zum Studium der vaskulären Komplikationen von Diabetes ist, konnten an ihr doch wertvolle Erkenntnisse über funktionelle und ultrastrukturelle Defekte der peripheren Nerven gewonnen werden. Ferner konnten an den Langzeit-Diabetes Tieren die renalen glomerulären Immunglobulindepots beobachtet werden.

Gnotobiotische Studien

Um den Einfluß von Infektionserregern auf die Initiation des Diabetes bei den einen spontanen Diabetes entwickelnden Bio-Breeding/Worcester (BB/W) Ratten zu bestimmen, zogen Rossini et al. 1979 empfängliche Ratten in einer keimfreien Umgebung auf.

Im Alter zwischen 2 und 3 Monaten bekamen 3 der 12 Jungtiere Diabetes. Die histologische Untersuchung des Pankreas¹ zeigte das Bild einer Insulitis bzw. Langerhans'sche Inseln im Endstadium.

In Gewebekulturen und Abstrichen ließen sich weder Bakterien noch Parasiten nachweisen. Die Ak-Titer aller bekannten Rattenviren waren ebenfalls negativ.

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß das diabetische Syndrom der BB/W-Ratte auf keinen bekannten Infektionserreger zurückzuführen ist.

Studien mit Anti-Lymphozyten-Serum

Like, Rossini et al. Überprüften 1979 das Auftreten von Glukosurie bei empfänglichen BB/W Ratten im Alter zwischen 60 und 120 Tagen. Als positiv angesehen wurden 2+ mit dem Teststreifen (Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana) und Plasmaglukosekonzentrationen (PG) 180 mg/dl.

Die Ratten wurden in vier Gruppen eingeteilt und erhielten entweder Antiserum zu Rattenlymphozyten (ALS) oder normales Rattenserum (NRS); die 3. Gruppe wurde an dem Tag, an dem Diabetes das erste Mal auftrat, ganzkörperbestrahlt (500 rad) und die letzte blieb unbehandelt.

Anhand dieser Versuche konnte der Nachweis erbracht werden, daß die Verabreichung von ALS bei 36 % der an Diabetes erkrankten Ratten den Plasma-glukosespiegel normalisierte sowie das Auftreten von Diabetes bei den noch nicht erkrankten Wurfgeschwistern verhinderte. Im Gegensatz dazu persistierte Diabetes bei mit NRS behandelten oder unbehandelten Tieren.

Diese Wirksamkeit von ALS bei der Vorbeugung und Behandlung von Diabetes spricht für eine autoimmune Pathogenese des Syndroms.

Studien an neonatal thymektomierten Tieren

Die BB-Ratten wurden von Like et al. (1981) innerhalb von 24 Stunden postnatal thymektomiert. Wegen der zu erwartenden Schwierigkeiten bei einer vollständigen Entfernung des Thymus', wurden 90 Tiere nur einer Scheinoperation unterzogen, während bei 265 Ratten eine vollständige Thymektomie versucht worden war.

Vom 60. bis 180. Lebenstag wurden die Tiere zweimal wöchentlich bezüglich ihrer Glukosewerte untersucht.

Wenn Diabetes (pos. Testtape; $PG > 200 \text{ mg/dl}$) festgestellt wurde, autopsierte man die Ratten sofort.

Allen nicht-diabetischen Tieren wurde für die PG-Bestimmung Blut abgenommen. Sie wurden im Alter von 180 Tagen oder etwas später getötet.

In den scheinoperierten Tieren wurde die Existenz des Thymus' durch makroskopische und mikroskopische Untersuchungen nachgewiesen.

Um die vollständige Thymektomie zu belegen, wurde eine vorsichtige Sektion des Mediastinalraumes durchgeführt.

Das ganze mediastinale Fettgewebe, einschließlich der großen Gefäße und

Lymphknoten, wurde fixiert und in eine Vielzahl von mikroskopischen Schnitten zerteilt. 15-20 Ebenen des Mediastinalraumes wurden jeweils mit einer Schichtstärke von 2×10^{-8} m geschnitten. In jeder der 15-20 Schichten wurden $3-5 \times 10^{-6}$ m dicke Schnitte mikroskopisch selbst auf kleinste Gewebeteile des Thymus hin untersucht.

Die Diagnose 'diabetisches Syndrom' wurde des weiteren durch Untersuchung des Pankreas' nach der Autopsie gesichert.

Folgende Ergebnisse können festgehalten werden:

19 % (17/90) der scheinoperierten Tiere zeigten Diabetes. Im Gegensatz dazu konnte nur bei 4 % (2/51) der total thymektomierten und bei 9 % (20/214) der unvollständig thymektomierten Tiere Diabetes festgestellt werden (Tabelle 20).

Diabetes trat bei den scheinoperierten Tieren bedeutend häufiger auf ($P < 0,025$) als bei den vollständig und unvollständig thymektomierten Ratten.

Betrachtet man jedoch das Vorkommen eines Diabetes oder einer Insulitis ohne Diabetes insgesamt, so ist die Häufigkeit bei scheinoperierten und unvollständig thymektomierten Ratten signifikant gegenüber den vollständig thymektomierten Ratten erhöht.

Tabelle 20

Auswirkung der neonatalen Thymektomie bei BB/W-Ratten bezüglich des Auftretens von Diabetes mellitus

	Gesamtzahl der untersuchten Tiere	Anzahl der an Diabetes m. erkrankten Tiere	Prozentsatz der an Diabetes m. erkrankten Tiere
"scheinoperierte" Tiere	90	17	19
vollständig thymektomierte Tiere	51	2	4
unvollständig thymektomierte Tiere*	214	20	9

* Nach ihrem Tod wurden die Tiere morphologisch auf die vollständige Entfernung des Thymus untersucht. Wurden auch noch kleinste Bestandteile des Thymus' gefunden, so wurden die Tiere als unvollständig thymektomiert bezeichnet.

5. Diskussion

Durch neonatale Thymektomie konnten bei Mäusen ohne jegliche zusätzliche Behandlung verschiedene Autoimmunkrankheiten ausgelöst werden, wie z.B. Thyreoiditis, Gastritis und Oophoritis. Das Alter der Mäuse hat eine große Bedeutung bezüglich des Wirkungsgrades der Thymektomie. Zwei bis vier Tage nach der Geburt erreicht die Thymektomie ihre größte Effektivität, wohingegen eine frühere oder spätere Thymektomie niedrigere Erfolgsquoten aufweist (Penhale et al., 1976).

Einige unterschiedliche Konzepte wurden bis jetzt vorgeschlagen, die Begriffe "Selbsttoleranz und Autoimmunität" zu klären (Weigle, 1980).

Eine der Hypothesen geht davon aus, daß die normalen Lymphozyten, die für die Selbsterkennung verantwortlich sind, bei Autoimmunkrankheiten inaktiviert oder vernichtet werden.

In einer anderen Hypothese nimmt man ebenfalls die Existenz von sich selbst erkennenden Lymphozyten an, die jedoch aktiv von T-Suppressorzellen reguliert werden.

Die momentanen Untersuchungen der Autoimmunkrankheiten nach Thymektomie scheinen die letztere Hypothese zu unterstützen. Es wäre nämlich denkbar, daß eine Verminderung dieser Suppressorzellen durch neonatale Thymektomie die Entwicklung selbstreaktiver Klone und dadurch das Auftreten einer Autoimmunkrankheit begünstigt.

5.1. Thyreoiditis

Penhale et al. (1973, 1975, 1982) zeigten, daß die Erschöpfung von T-Zellen, die bei Ratten nach Thymektomie im Erwachsenenalter und Bestrahlung mit niedrigen Strahlendosen auftrat, zur spontanen Entwicklung von autoimmuner Thyreoiditis führte, die der Hashimoto Thyreoiditis des Menschen gleicht.

Sie zeigten weiter, daß die Krankheit durch Rekonstitution mit normalen Lymphoidzellen verhindert werden kann (Penhale et al., 1976).

Die Forschungen ergaben aber auch, daß die pathologischen Veränderungen, die in der Schilddrüse der Tx-X Ratten vorkommen, nicht dem lokalen Effekt der Bestrahlung der Schilddrüse zuzuschreiben sind. Vielmehr muß angenommen werden, daß dies ein immunologischer Vorgang durch schilddrüsen-spezifische zirkulierende Komponenten in Abwesenheit einer normalen Immunregulation ist (A. Ahmed et al., 1981, Penhale et al., 1975 und 1982).

Ferner konnte die Entwicklung von autoimmuner Thyreoiditis bei thymektomierten und bestrahlten Ratten durch Gabe bestimmter Sexualsteroiden verstärkt, reduziert oder gar verhindert werden.

Der Hemmeffekt von Testosteron auf die Entwicklung der Thyreoiditis und der Thyreoglobulin-Ak war direkt dosisabhängig (A. Ahmed et al., 1982). Ähnlich hatte auch Östrogen einen suppressiven Effekt auf die Entwicklung von Autoimmunität in ovariectomierten Tx-X Weibchen (A. Ahmed et al., 1983).

Im Gegensatz dazu scheinen wiederholte Gaben von Progesteron das Niveau der Autoimmunität zu steigern (A. Ahmed et al., 1983).

Daraus läßt sich schließen, daß bestimmte Sexualhormone (Testosteron und Östrogen) die Empfänglichkeit für Autoimmunkrankheiten nach Thymektomie und Bestrahlung verringern, andere (Progesteron) jedoch steigern. Des weiteren scheint die höhere Krankheitshäufigkeit bei den Weibchen durch das Gleichgewicht zwischen Östrogen- und Progesteronaktivität bestimmt zu sein.

Diese Ergebnisse konnten bis heute am Menschen nicht bestätigt werden.

Eine Relation zur Indikation zur Strumektomie beim Menschen ergibt sich daher aus den tierexperimentellen Versuchen nicht. Im Gegensatz zur Thymektomie bei der Myasthenie kann hier nicht die Wurzel der Erkrankung beseitigt werden. Nur im Falle einer entsprechenden Raumforderung mit Behinderung, z.B. der Atmung, ist eine wegen der außerordentlichen Blutversorgung häufig schwierige Resektion angezeigt.

5.2. Lupus erythematoses

Eine der interessantesten Fragestellungen bei der Betrachtung der Ätiologie des SLE ist die immunologische Basis dieser Krankheit, die mit sehr vielen Immun-Abnormitäten assoziiert ist.

Obwohl in der Humanimmunologie bereits beachtliche Erkenntnisse gewonnen werden konnten, waren detaillierte Analysen erst am Mäusemodell möglich. Die verwendeten Mäusezuchtlinien entwickeln spontan Syndrome, die dem humanen SLE gleichen (Steinberg et al., 1980).

Man hat lange Zeit nach einer monokausalen Ursache des SLE gesucht, mußte jedoch erkennen, daß der SLE der Maus eine Synthese unabhängiger und unterschiedlicher Störungen darstellt (Hang et al., 1984, Steinberg et al., 1970, Theofilopoulos, 1982).

Die Lymphoproliferation der MRL-lpr Mäuse ist gekennzeichnet durch eine relativ homogene Untergruppe von Lyt-1^{+23} T-Zellen, für die eine niedrige Lyt-1 Ag-Dichte auf der Zelloberfläche charakteristisch ist (Wofsy, 1982).

Relativ zu den anderen T-Zellensubpopulationen verringert die NTx diese Subpopulation selektiv. Daraus resultiert eine Wiederherstellung der normalen Verteilung der T-Zelluntergruppen in den Lymphknoten, auch was das Gleichgewicht zwischen Lyt-2^{+} und Lyt-2 Zellen betrifft.

Des weiteren reduziert NTx bei MRL-lpr Mäusen die Auto-Ak-Konzentration, verbessert die Nierenfunktion und verlängert das Leben.

NTx schützt gegen Autoimmunität durch eine selektive Wirkung auf die spezifische T-Zellensubpopulation, die in den lymphoproliferativen Prozeß verwickelt ist.

Auffallend ist, daß die phänotypischen Abnormitäten des Thymus' denen der peripheren lymphatischen Organe gleichen.

Obwohl die genaue Funktion der Lyt-123^{+} T-Zellen noch unbekannt ist, scheinen diese Zellen eine Rolle bei der Aufrechterhaltung des immunregulatorischen Gleichgewichtes zu spielen, vielleicht durch die Regulie-

rung von Helfer- und Suppressorzellen.

Autoimmunkrankheiten können durch ein Ungleichgewicht zwischen Suppression und Verstärkung entstehen; aber auch die intrinsische polyklonale Aktivierung von B-Zellen scheint eine wichtige Rolle zu spielen (Wofsy et al., 1982).

Die Ätiopathogenese ähnlicher Krankheiten ist bei der Vielzahl von Mäuse-SLE-Linien unterschiedlich. So wird bei den NZBxW Mäusen eine primäre Veränderung der B-Zellenzahl angenommen (Theofilopoulos, 1982). NZB und B/W Mäuse weisen eine mangelhafte Suppressorfunktion auf (Cantor et al., 1978, Gerber et al., 1974, Klassen et al., 1977, Krakauer et al., 1976, Steinberg, 1974, Talal et al., 1974), während MRL-lpr Mäuse durch eine exzessive Helferfunktion charakterisiert sind (Sawada et al., 1979, Theofilopoulos et al., 1980). Dieses Ungleichgewicht zwischen Helfer- und Suppressorzellen ist wahrscheinlich eine der Voraussetzungen der Entwicklung der Autoimmunität.

Die Ätiologie der Proliferation von T-Helferzellen bei MRL-lpr Mäusen ist unsicher, jedoch weisen Thymustransferversuche zwischen MRL-lpr und MRL-+/+ Mäusen auf eine Stammzellenabnormität hin. NTx verhindert die Ausdifferenzierung dieser abnormen Stammzellen, ohne jedoch das Gleichgewicht zwischen den anderen T-Zellsubpopulationen zu stören (Wofsy et al., 1982).

Die Bedeutung der lpr Gene für den Ausbruch des frühen SLE bei lpr/lpr Mäusen konnte ferner anhand der Tatsache aufgezeigt werden, daß zwei Verfahren, nämlich die totale Bestrahlung des Lymphsystems bzw. Prostaglandinbehandlung, den Ausbruch von T-Zellproliferation und damit den Krankheitsausbruch bei den lpr/lpr Mäusen verhindern (Theofilopoulos, 1982).

Bei den NZB Mäusen zeigt der Thymus eine anomale Mikroumgebung, die die normale T-Zelldifferenzierung unterbricht, und dadurch zu einem Mangel an T-Suppressorzellen führt (Wofsy et al., 1982).

Aus den beschriebenen Versuchen und den daraus gewonnenen Erkenntnissen geht hervor, daß die Thymektomie nur bei den MRL/lpr Mäusen einen positiven Effekt auf das Krankheitsgeschehen nehmen kann, da durch sie eine exzessive T-Helferzellendifferenzierung zumindest teilweise verhindert wird.

Bei allen anderen Mäusezuchtlinien kann die Thymektomie als kontraindiziert angesehen werden, weil durch diese Maßnahme eine ohnehin bereits mangelhafte Suppressorfunktion noch weiter reduziert und damit das Krankheitsbild eher verschlimmert würde.

Auch beim Menschen scheint eine Verringerung der Suppressoraktivitäten, gepaart mit einem Mangel an Thymushormonen, die Hauptursache für den SLE darzustellen. Daher ist die Thymektomie als Therapie hier ebenfalls abzulehnen.

Die Behauptung, daß autoimmunologische Störungen kausal für die Krankheit verantwortlich sind, kann durch das oft beobachtete gemeinsame Auftreten von Myasthenia gravis und systemischem Erythematodes an ein und dem selben Patienten bekräftigt werden (Calabrese et al., 1981).

Ferner ist die Thymektomie als Therapie des systemischen Erythematodes beim Menschen abzulehnen, da ja vermutet wird, daß Thymusveränderungen, die auf Grund von Hyperplasien, Thymomen oder Thymektomien entstehen, einen wichtigen Faktor bei der Pathogenese des systemischen Erythematodes bilden.

Dies wird auch durch das häufige Auftreten von systemischem Erythematodes nach Thymektomien zur Myastheniebekämpfung bewiesen (Calabrese et al., 1981).

5.3. Oophoritis

Zur Klärung der funktionellen Zusammenhänge von Thymektomie und autoimmuner Oophoritis wurde die Population der Milzzellen bzw. Thymozyten, die nach NTx die Fähigkeit besitzt diese Krankheit zu verhindern, näher untersucht.

Sakaguchi et al. (1982) konnten zeigen, daß es sich in beiden Fällen um Lymphozyten der Lyt-1-Untergruppe handelt, was zusätzlich durch eine deutliche Verringerung der Lyt-Subpopulation nach NTx bestätigt wurde.

Obwohl noch einige gegensätzliche Ansichten bezüglich der Ontogenese der verschiedenen Lyt-Unterarten existieren, wird im allgemeinen angenommen, daß die Lyt-1-Untergruppe vom Thymus aus in die peripheren lymphatischen Organe einwandert, um dort einen Teil der Lyt-1-Population zu bilden (Mathieson et al., 1979, Potter et al., 1980, Scollay et al., 1978). Diese Annahme wird durch die Tatsache unterstützt, daß Lyt-1-Thymozyten und Lyt-1-Milzzellen nahezu die gleiche Leistungsfähigkeit haben, die Entwicklung einer Oophoritis zu verhüten.

Im Gegensatz zu den Lyt-1-Suppressorzellen scheinen diese Lyt-1-"Verhütungszellen" lediglich die Entwicklung von Effektorzellen zu verhindern, nicht aber die Funktion bereits ausgereifter Effektorzellen zu unterdrücken, da Präventivbehandlungen adulter NTx Mäuse wirkungslos waren (Tabelle 11, Seite 38).

Dieser Mäusemodellversuch besitzt viele Gemeinsamkeiten mit der humanen Autoimmunkrankheit Oophoritis. Weitere Untersuchungen an Tieren, aber vor allem auch an Menschen sind notwendig, um die Pathogenese der Oophoritis noch genauer zu erforschen.

5.4. Orchitis

Die Versuche von Taguchi und Nishizuka (1981) bilden ein gutes Anschauungsmodell um die Autoimmunkrankheit Orchitis näher zu betrachten. Durch neonatale Thymektomie am 3. Tag postnatal wird das Autoimmunsystem der Mäuse derart gestört, daß sie ein der humanen Orchitis sehr ähnliches Krankheitsbild entwickeln.

Die Höhe des Serum-Titers der ASA (Antibody against sperm) korreliert direkt mit dem Schweregrad der Krankheit. Diese Tatsache untermauert die immunologische Genese der Krankheit.

Durch Injektion einer von gesunden männlichen Tieren stammenden Milzzellsuspension lassen sich sowohl Epididymitis als auch Orchitis verhindern. Wahrscheinlich übernimmt in diesem Fall eine in der Milz befindliche spezifische T-Zellsubpopulation gegen testikuläre Auto-Ag die Suppressor- bzw. Regulatorfunktion, so daß das immunologische System des Körpers wieder intakt ist und der Ausbruch einer autoimmunen Orchitis verhindert werden kann.

Die genauere Spezifizierung der Subpopulation bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Anhand von Experimenten mit der jeweiligen Antiserumbehandlung konnte jedoch gezeigt werden, daß in der normalen männlichen Milz eine T-Zellpopulation existiert (Thy-1^+ , Ig^-), die für die Verhütung von Epididymitis verantwortlich ist.

Erst wenn die Pathogenese und die Krankheitsmechanismen der Orchitis am Tiermodell endgültig geklärt sind, wird es möglich sein, die gewonnenen Erkenntnisse auch in der Humanmedizin gezielt zur Verhütung und Bekämpfung dieser Krankheit zu verwenden.

5.5. Myasthenia gravis

Die Thymektomie hat bei der Behandlung der Myasthenie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie stellt zum momentanen Zeitpunkt die einzige bekannte Behandlungsmethode dar, die bereits das erste Stadium der Pathogenese, d.h. die Ausdifferenzierung der pluripotenten Stammzellen zu Muskelzellen, verhindert.

Ein rückblickender Vergleich der medikamentellen Therapie (Steroide ausgenommen) mit der operativen Behandlungsform zeigte, daß Patienten nach Thymektomie eher eine Vollremission erzielten und seltener an der Krankheit starben als die konservativ behandelten.

Bei 80 % der Patienten ohne Thymustumor kann eine komplette Remission, oder zumindest eine Besserung des Krankheitszustandes erwartet werden, obwohl bis zum Eintritt des Nutzens der Operation drei bis fünf Jahre vergehen können (Scadding und Havard, 1981).

Die Erklärung der positiven Wirkung der Thymektomie ist noch immer ungewiß. Obwohl die Anti-AChR-Ak-Titer wahrscheinlich nach der Thymektomie fallen, konnten Scadding, Webster et al. (1979) keine allgemeine Verminderung der Ak-Produktion nach der Operation feststellen und Scadding, Thomas et al. (1979) fanden auch keine Anhaltspunkte für eine immunsuppressive Wirkung der Thymektomie vor.

Es ist nicht Übertrieben, die Myasthenia gravis als eine der heute meist studierten Krankheiten überhaupt zu bezeichnen. Dennoch bleibt vieles an dieser Krankheit auch weiterhin rätselhaft. Die weitere Entschlüsselung dieser Rätsel und die Entwicklung neuer, 'rationaler' Therapiemöglichkeiten müssen Ziel weiterer Forschungsarbeiten an Mensch und Tier sein.

5.6. Diabetes mellitus

Die Interpretation dieser Thymektomie-Studie von Like et al. (1982), wurde durch die relativ kleine Anzahl der vollständig thymektomierten Tiere und dem relativ geringen Auftreten (19 %) von Diabetes bei den scheinoperierten Tieren beeinträchtigt.

Letzteres ist darauf zurückzuführen, daß sich die Zuchtkolonien gerade von einer Pneumonie-Epidemie erholten und daher die Diabeteserkrankungsrate auf ungefähr 20 % abgesunken war.

Die in Tabelle 20 (Seite 59) aufgeführten Daten unterstützen die Hypothese, daß ein thymusabhängiger Autoimmunprozeß für die Zerstörung der β -Zellen des Pankreas¹ und damit gleichzeitig für den dadurch ausgelösten Insulinmangel verantwortlich ist.

Daher bietet die vollständige Thymektomie vermutlich einen weitgehenden Schutz gegenüber dem Diabetes und der Insulinitis.

Diese bisherigen Ergebnisse müßten, um noch bessere und gesichertere Resultate zu erzielen, in weiteren Untersuchungen unter günstigeren Bedingungen (größere Anzahl gesunder, ungeschwächter Tiere) erneut erörtert werden.

Die Demonstration, daß selektive Inzucht diabetischer Tiere die Häufigkeit von Diabetes ansteigen läßt, sowie die charakteristischen Ansammlungen von Lymphozyten und Makrophagen im Infiltrat der Pankreasinseln legen eine zellvermittelte autoimmune Pathogenese des Syndroms nahe.

Da die physiologischen und morphologischen Charakteristika der Tiere stark dem insulinabhängigen juvenilen Diabetes mellitus beim Menschen ähneln, ist die BB/W Ratte ein sehr gutes Modell auch für den humanen autoimmunen Diabetes.

Die Ergebnisse aus dem Rattenmodell konnten am Menschen jedoch noch nicht entsprechend nachvollzogen werden.

5.7. Indikation zur Thymektomie

Die Bedeutung des Thymus' für eine normale Lymphopoese und für ein funktionstüchtiges Immunsystem ist umstritten.

Krankhafte Veränderungen des Thymus' in Form von Thymushyperplasien oder Thymomen und die manchmal auftretenden Begleiterkrankungen stellen die Beweggründe dar, den Zusammenhang zwischen Thymusveränderungen und Begleiterkrankungen wissenschaftlich zu untersuchen.

Die Indikation zur Thymektomie bzw. zur explorativen Thorakotomie ist in allen Fällen des nachgewiesenen Tumors im Bereich des vorderen Mediastinums gegeben (Wolf et al., 1986).

Grundsätzlich ist eine Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen Thymusgeschwülsten anhand der derzeitigen bildgebenden Verfahren nicht möglich. Zeitweise sind aber infiltratives Wachstum und damit der Verdacht auf Malignität vorgegeben. Bei gesicherten ausgedehnten Tumoren empfiehlt sich eine transthorakale computergesteuerte Biopsie und bei entsprechender Histologie eine präoperative Radiotherapie (Wolf et al., 1986).

So klar die Indikation bei nachgewiesenem Thymom ist, so differenziert muß die Indikation zur Thymektomie in Verbindung mit Immunerkrankungen gestellt werden.

6. Zusammenfassung

Durch neonatale Thymektomie konnten bei Mäusen verschiedene Autoimmunkrankheiten ausgelöst werden.

In zahlreichen Tierversuchen konnte die durch Thymektomie und Bestrahlung ausgelöste autoimmune Thyreoiditis durch Hormontherapie beeinflusst werden. Eine Indikation zur therapeutischen Strumektomie ergibt sich bei diesem Krankheitsbild nicht.

Die Studien des SLE zeigen die Beziehung zwischen zellulären, umgebenden und genetischen Faktoren in der Pathogenese der Autoimmunität. Sie zeigen, daß Mäuse mit SLE-ähnlichen Symptomen keine gemeinsame Krankheitsursache besitzen und legen nahe, daß diese Vorstellungen auf die Humanmedizin übertragbar sind, d.h. verschiedene Patienten mit SLE sich in ähnlicher Weise unterscheiden.

Aus den beschriebenen Tierversuchen zur Oophoritis ist abzulesen, daß im Mäusemodell, wie auch beim Menschen, eine Fehlfunktion oder ein Mangel an T-Zellen die ursächlichen Gründe für die Krankheit bilden, die experimentell durch Thymektomie zwischen dem 2. - 4. Tag post partum verursacht wird.

Bei der Orchitis scheint durch die neonatale Thymektomie eine T-Zellen-subpopulation verringert zu werden, die dem Körper autoimmunologischen Schutz vor dieser Krankheit gibt. Die Spezifität dieser Subpopulation ist beim Tier und auch beim Menschen anhand von weiteren Untersuchungen noch genauer zu bestimmen.

Die Myasthenia gravis ist eine klassische Autoimmunkrankheit, bei der Antikörper gegen die Acetylcholinrezeptoren der neuromuskulären Endplatte gebildet werden. Auch hier spielt, wie bei vielen anderen Autoimmunkrankheiten, eine Subpopulation der T-Lymphozyten eine wichtige Rolle, indem sie als T-Helferzellen an der Autoantikörperbildung entscheidend betei-

ligt ist. Die Thymektomie kann in einer Vielzahl von Fällen zu einer deutlichen Verbesserung des Krankheitsbildes führen.

Die Hypothese, daß Thymektomie einen gewissen Schutz gegen Diabetes mellitus bietet, wird durch die Ergebnisse aus den Versuchen am BB/W Rattenmodell bekräftigt. Es wird vermutet, daß ein thymusabhängiger Autoimmunprozeß für die Zerstörung der β -Zellen des Pankreas verantwortlich ist. Die Thymektomie im Tiermodell wirkt dieser Zerstörung entgegen.

Im Gegensatz zu der absoluten Indikation der Thymektomie bei allen tumorösen Veränderungen des Thymus', besteht eine relative Indikation bei der Myasthenie, unter anderem durch zahlreiche tierexperimentelle Modelle gestützt, sowie eine Gegenindikation beim systemischen Lupus. Bei allen anderen untersuchten Autoimmunkrankheiten ist die Pathogenese so komplex, daß die Thymektomie keine echte Hilfe bringen kann.

Mit der heute möglich erscheinenden Entwicklung von in das Immunsystem eingreifenden Medikationen könnten sich künftig die Indikationen zur Thymektomie bei Immunkrankheiten aufheben.

Summary

The animal experimental thymectomy of rats and mice.

Analysis of the results and their relation to the human autoimmune-system

Neonatal thymectomy was likely to cause various autoimmune diseases in rats and mice.

Thyroiditis, caused bei thymectomy and irradiation could be influenced by hormone therapy in numerous animal experiments. There ist no indication for therapeutical strumectomy.

The investigation of the systemic lupus erythematosus (SLE) demonstrate the relation between cellular, environmental and genetic factors in the pathogenesis of the autoimmunity. They point out, that mice with SLE-like symptoms don't have any common causes of disease and suggest, that these results are transferable on human medicine, in other words, different patients with SLE differ in a similar way.

From the described animal experiments concerning oophoritis can be deducted, that with mice, as well as with humans, a dysfunction or lack of T-cells are causally related with the disease which is caused experimentally by thymektomy between the 2nd and the 4th day after birth.

In case of orchitis neonatal thymectomy seems to diminish a T-cell subpopulation, which provides the body with autoimmunological protection against this disease. The specification of this subpopulation is to be defined more clearly by further investigations with animals as well as with humans.

Myasthenia gravis is a classical autoimmune disease where antibodies against the acetylcholine receptors of the neuromuscular junction are produced. A subpopulation of the T-lymphocytes has an important influence

on this disease, as well as on numerous other autoimmune diseases, by participating decisively as helper T-cells in the production of autoantibodies. In a multitude of cases thymectomy leads to a definite improvement of the symptoms.

The results from the experiments with the BB/W rats confirm the hypothesis, that thymectomy provides to a certain extent a protection against diabetes mellitus. It can be assumed, that a thymus dependent autoimmune process is responsible for the destruction of the β -cells of the pancreas, thymectomy in animal models counteracts this destruction.

In contrast to an absolute indication of thymectomy with any tumorous changes of the thymus, there is a relative indication with myasthenia, based among other things on numerous animal experimental models, and a contraindication with systemic lupus. The pathogenesis of any other investigated autoimmune diseases is complex to such a degree, that thymectomy isn't any real help.

With the aid of a development of medication intervening the immune system, which seems to be feasible nowadays, the indications for thymectomy with immune diseases could be cancelled in future.

Literaturhinweise

AHMED, S.A., PENHALE, W.J.

The influence of testosterone on development of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats.

CLIN. EXP. IMMUNOL. 48, 367 (1982)

AHMED, S.A., PENHALE, W.J.

Thyroid transplantation in rats developing autoimmune thyroiditis following thymectomy and irradiation.

CLIN. EXP. IMMUNOL. 45, 480 (1981)

AHMED, S.A., YOUNG, P.R., PENHALE, W.J.

The effects of female sex steroids on the development of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats.

CLIN. EXP. IMMUNOL. 54, 351 (1983)

CALABRESE, L.H., BACH, J.F., CURRIE, T., VIDT, D., CLOUGH, J., KRAKAUER, R.S.
Development of systemic lupus erythematosus after thymectomy for myasthenia gravis.

ARCH. INT. MED. 141, 253 (1981)

CANTOR, H., Mc. VAY-BOUDREAU, L., HUGENBERGER, J., NAIDORF, K., SHEN, F.W., GERSHON, R.K.

Immunoregulatory circuits among T-cell sets.

II. Physiologic role of feedback inhibition in vivo: absence in NZB mice.

J. EXP. MED. 147, 1116 (1978)

COWDERY, J.S. Jr., TAUROG, J.D., STEINBERG, A.D.

Effect of CBA/N xid on spontaneous production of antibodies to DNA in MRL/l and NZB back cross mice.

SCAND. J. IMMUNOL. 12, 499 (1980)

ENGEL, A.G., LINDSTROM, J.M., LAMBERT, E.H.

Ultrastructural localization of the acetylcholine receptor in myasthenia gravis and its experimental autoimmune model.

NEUROLOGY (Minneap.) 27, 307 (1977)

FAMBROUGH, D.M., DRACHMAN, D.B., SATYAMURTIS, S.

Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors.

SCIENCE 182, 293 (1973)

GERBER, N.L., HARDIN, J.A., CHUSED, T.A., STEINBERG, A.D.

Loss with age in NZB/W mice of thymic suppressor cells in graft-vs-host reaction.

J. IMMUNOL. 113, 1618 (1974)

GERSHWIN, M.E., OHSUGI, A., AHMED, S.A., CASTLES, J.J., SCIBIENSKI, R., IKEDA, R.M.

Studies of congenitally immunologically mutant NZ mice. IV Development of autoimmunity in congenitally athymic (nude) New Zealand Black x White F₁ hybrid mice.

J. IMMUNOL. 125, 1189 (1980)

- HANG, L.M., THEOFILOPOULOS, A.N., BALDERAS, R.S., FRANCIS, S.J., DIXON F.J.
The effect of thymectomy on lupus-prone mice.
J. IMMUNOL. 132, 1809 (1984)
- HOHLFELD, R., KALIES, I., HEINZ, F., KALDEN, J.R., WECKERLE, H.
Autoimmune rat T-lymphocytes monospecific for acetylcholine receptors:
purification and fine specificity.
J. IMMUNOL. 126,(4), 1355 (1981)
- HOHLFELD, R., WECKERLE, H.
Myasthenia gravis
Prototyp einer Anti-Rezeptor-Autoaggressionserkrankung.
MÜNCH: MED. WSCHR. 123, 1207 (1981)
- KAO, I., DRACHMAN, D.B.
Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation.
SCIENCE 196, 527 (1977)
- KEESEY, J., LINDSTROM, J., COKLEY, H.
Anti-acetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia gravis.
NEW. ENGL. J. MED. 296, 55 (1977)
- KITT, T., SCHULZ, L.-C., DAHME, E., DROMMER, W., KÖHLER, H., MESSOW, C.,
SCHRÖDER, B., TRAUTWEIN, G.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie für Tierärzte und Studenten.
FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART 9, 39, 48, 50, 52, 63 (1982)
- KLASSEN, L.W., KRAKAUER, R.S., STEINBERG, A.D.
Selective loss of suppressor cell function in New Zealand mice induced by NTA.
J. IMMUNOL: 119, 830 (1977)
- KOTANI, T., KOMURO, K., YOSHIKI, T., ITOH, T., AIZAWA, M.
Autoimmune thyroiditis in the rat induced by thymectomy and low doses of
irradiation:
nature of effector cells and demonstration of antifollicular epithelial
cell autoantibodies
CLIN. IMMUNOL. IMMUNOPATHOL. 24, 111 (1982)
- KOTANI, T., KOMURO, K., YOSHIKI, T., ITOH, T., AIZAWA, M.
Spontaneous autoimmune thyroiditis in the rat accelerated by thymectomy
and low doses of irradiation: mechanisms implicated in the pathogenesis.
CLIN. EXP. IMMUNOL. 45, 329 (1981)
- KRAKAUER, R.S., WALDMANN, T.A., STROBER, W.
Loss of suppressor T cells in adult NZB/NZW mice.
J. EXP. MED. 144, 662 (1976)
- LEDBETTER, J.A., HERZENBERG, L.A.
Xenogeneic monoclonal antibodies to mouse lymphoid differentiation
antigens.
IMMUNOL. REV. 47, 63 (1979)
- LEDBETTER, J.A., ROUSE, R.V., MICKLEM, H.S., HERZBERG, L.A.
T cell subsets defined by expression of Lyt-1,2,3 and Thy-antigens: two
parameter immunofluorescence and cytotoxicity analysis with monoclonal
antibodies modifies current views.
J. EXP. MED. 152, 280 (1980)

LIKE, A.A., BUTLER, L., WILLIAMS, R.M., APPEL, M.C., WERINGER, E.J.,
ROSSINI, A.A.
Spontaneous autoimmune diabetes mellitus in the BB rat.
DIABETES 31, 7 (1982)

LIKE, A.A., ROSSINI, A.A., GUBERSKI, D.L., APPEL, M.C., WILLIAMS, R.M.
Spontaneous diabetes mellitus: reversal and prevention in the BB/W rat
with antiserum to rat lymphocytes.
SCIENCE 206, 1421 (1979)

LIKE, A.A., WILLIAMS, R.M., KISLAUSKIS, E., ROSSINI, A.A.
Neonatal thymectomy prevents spontaneous diabetes in the Bio Breeding/
Worcester (BB/W) rat.
CLIN. RES. 29, 5424 (1981)

MATHIESON, B.J., SHARROW, S.O., CAMPBELL, P.S., ASOFSKY, R.
An Lyt differentiated thymocyte subpopulation detected by flow micro-
fluorometry.
NATURE (LOND.) 277, 478 (1979)

NAKHOODA, A.F., LIKE, A.A., CHAPPEL, C.I., MURRAY, F.T., MARLISS, E.B.
The spontaneously diabetic Wistar rat. Metabolic and morphologic studies.
DIABETES 26, 100 (1977)

NAKHOODA, A.F., LIKE, A.A., CHAPPEL, C.I., MURRAY, F.T., MARLISS, E.B.
The spontaneous diabetic Wistar rat. Studies prior to and during develop-
ment of the overt syndrome.
DIABETOLOGIA. 14, 199 (1978)

NAISHIZUKA, Y., SAKAKURA, T.
Thymus and reproduction: sex linked dysgenesis of the gonad after neona-
tal thymectomy in mice.
SCIENCE (WASH. D.C.) 166, 753 (1969)

OHSUGI, A., GERSHWIN, M.E.
Studies of congenital immunologic mutant New Zealand mice III. Growth of
B lymphocyte clones in congenitally athymic (nude) and hereditarily
asplenic (DH/+) mice: a primary B cell defect.
J. IMMUNOL. 123, 1260 (1979)

PATRICK, J., LINDSTROM, J.M.
Autoimmune response to acetylcholine receptor.
SCIENCE 180, 871 (1973)

PENHALE, W.J., AHMED, S.A.
Animal model of human disease.
Lymphocytic thyroiditis. Autoimmune thyroiditis in rats induced by
thymectomy and irradiation.
AM. J. PATHOL. 106, 300 (1982)

PENHALE, W.J., FARMER, A., IRVINE, W.J.
Thyroiditis in T-cell depleted rats: influence of strain, radiation dose,
adjuvants and anti-lymphocyte serum.
CLIN. EXP. IMMUNOL. 21, 362 (1975)

PENHALE, W.J., FARMER, A., MC. KENNA, R.P., IRVINE, W.J.
Spontaneous thyroiditis in thymectomized and irradiated Wistar rats.
CLIN. EXP. IMMUNOL. 15, 225 (1973)

PENHALE, W.J., IRVINE, W.J., INGLIS, J.R., FARMER, A.
Thyroiditis in T-cell depleted rats: suppression of the autoallergic
response by reconstitution with normal lymphoid cells.
CLIN. EXP. IMMUNOL. 25, 6 (1976)

POTTER, T.A., HOGARTH, P.M., Mc. KENZIE, I.F.
Flow microfluorometric analysis of alloantigen expression during T cell
development.
EUR. J. IMMUNOL. 10, 899 (1980)

ROSE, N.R., BACON, L.D., SUNDICK, R.S.
Genetic determinants of thyroiditis in the OS chicken.
TRANSPLANT. REV. 31, 264 (1976)

ROSE, N.R., KONG, Y.M., SUNDICK, R.S.
The genetic lesions of autoimmunity.
CLIN. EXP. IMMUNOL. 39, 545 (1980)

ROSSINI, A.A., WILLIAMS, R.M., MORDES, J.P., APPEL, M.C., LIKE, A.A.
Spontaneous diabetes in the gnotobiotic BB/W rat.
DIABETES 28, 1031 (1979)

ROUBINIAN, J., PAPOIAN, R., TALAL, N.
Effects of neonatal thymectomy and splenectomy on survival and regulation
of autoantibody formation in NZB/NZW F₁ mice.
J. IMMUNOL. 118, 1524 (1977)

SAKAGUCHI, S., TAKAHASHI, T., NISHIZUKA, Y.
Study on cellular events in postthymectomy autoimmune oophoritis in mice.
I. Requirement of Lyt-1 effector cells for oocytes damage after adoptive
transfer.
J. EXP. MED. 156, 1565 (1982)

SAKAGUCHI, S., TAKAHASHI, T., NISHIZUKA, Y.
Study on cellular events in postthymectomy autoimmune oophoritis in mice.
II. Requirement of Lyt-1 cells in normal female mice for the prevention of
oophoritis.
J. EXP. MED. 156, 1577 (1982)

SAWADA, S., TALAL, N.
Evidence for a helper cell promoting anti-DNA antibody production in
murine lupus.
ARTHR. RHEUM. 22, 655 (1979)

SCADDING, G.K., HAVARD, C.W.
Pathogenesis and treatment of myasthenia gravis.
BR. MED. J. 283, 1008 (1981)

SCADDING, G.K., THOMAS, H.C., HAVARD, C.W.

The immunological effects of thymectomy in myasthenia gravis.
CLIN. EXP. IMMUNOL. 36, 205 (1979)

SCADDING, G.K., WEBSTER, A.D., ROSS, M., THOMAS, H.C., HAVARD, C.W.

Humoral immunity before and after thymectomy in myasthenia gravis.
NEUROLOGY 29, 502 (1979)

SCOLLAY, R., KOCHEN, M., BUTCHER, E., WEISSMAN, I.

Lyt markers on thymus cell migrants.
NATURE (LOND.) 276, 79 (1978)

SMITH, H.R., CHUSED, T.M., SMATTERS, P.A., STEINBERG, A.D.

Evidence for thymic regulation of autoimmunity in BXSB mice: acceleration of disease by neonatal thymectomy.
J. IMMUNOL. 130, 1200 (1983)

STEINBERG, A.D.

Pathogenesis of autoimmunity in New Zealand mice.
V. Loss of thymic suppressor function.
ARTHR. RHEUM. 17, 11 (1974)

STEINBERG, A.D., LAW, L.W., TALAL, N.

The role of the NZB/NZW F₁ thymus in experimental tolerance and autoimmunity.
ARTHRITIS RHEUM. 13, 369 (1970)

STEINBERG, A.D., RAVECHE, E.S., LASKIN, C.A., MILLER, M.L., STEINBERG, R.T.
Genetic environmental, and cellular factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus.

ARTHRITIS RHEUM. 25, 734 (1982)

STEINBERG, A.D., ROTH, J.B., MURPHY, E.D., STEINBERG, R.T.

Effects of thymectomy or androgen administration upon the autoimmune disease of MRL/MP-lpr-lpr mice.
J. IMMUNOL. 125, 871 (1980)

TAGUCHI, O., NISHIZUKA, Y.

Autoimmune oophoritis in thymectomized mice:
T cell requirement in adoptive cell transfer.
CLIN. EXP. IMMUNOL. 42, 324 (1980)

TAGUCHI, O., NISHIZUKA, Y.

Experimental autoimmune orchitis after neonatal thymectomy in the mouse.
CLIN. EXP. IMMUNOL. 46, 425 (1981)

TAGUCHI, O., NISHIZUKA, Y., SAKAKURA, T., KOJIMA, A.

Autoimmune oophoritis in thymectomized mice:
detection of circulating antibodies against oocytes.
CLIN. EXP. IMMUNOL. 40, 540 (1980)

TALAL, N., STEINBERG, A.D.

Pathogenesis of autoimmunity in New Zealand mice.
CURR. TOP. MICROBIOL. IMMUNOL. 64, 79 (1974)

TALBOT, D.L., MOUTSAPPO, G., R.M., ROSENBERG, T.J., LHOED, I.M., STEINBERG, A.D.

The CD45 L-linked defect prevents H2D B-cell hyperactivity in F₁ mice.
J. EXP. MED. 150, 31 (1979)

THEOFILOPOULOS, A.N.

Role of the thymus in murine lupus and cellular transfer of the disease.
ARTHRITIS RHEUM. 25, 726 (1982)

THEOFILOPOULOS, A.N., EISENBERG, R.A., BOURDON, M., CROWELL, J.S. Jr., DIXAN, F.J.

Distribution of lymphocytes identified by surface markers in murine strains with systemic lupus erythematosus-like syndroms.
J. EXP. MED. 149, 516 (1979)

THEOFILOPOULOS, A.N., SHAWLER, D.L., EISENBERG, R.A., DIXAN, F.J.

Splenic immunoglobulinsecreting cells and their regulation in autoimmune mice.

J. EXP. MED. 151, 446 (1980)

TOYKA, K.V., DRACHMAN, D.B., PESTRONK, K.A., KAO, I.

Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse.
SCIENCE 190, 397 (1975)

WEIGLE, W.O.

Analysis of autoimmunity through experimental models of thyroiditis and allergic encephalomyelitis.

ADV. IMMUNOL. 30, 159 (1980)

WOFSY, D., LEDBETTER, J.A., ROUBINIAN, J.R., SEAMAN, W.E., TALAL, N.

Thymic influences on autoimmunity in MRL-lpr mice.

SCAND. J. IMMUNOL. 16, 51 (1982)

WOLF, N., HUSEMANN, B., DRUSCHKY, K.F.

Indikation zur Thymektomie.

LANGENBECKS ARCH. CHIR. 369, (1986)

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Mayr möchte ich für die Annahme dieser Dissertation herzlich danken.

Besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. N. Wolf für die Überlassung des Themas, die Anleitung und die hilfreiche Unterstützung.

Lebenslauf

Name:	Aita Sabine Gerhard
Geboren:	12. März 1957 in Nürnberg
Adresse:	8500 Nürnberg 10, Kantstraße 7
Eltern:	Georg Gerhard, Architekt Susanne Gerhard, Geschäftsführerin
Schule:	
Sept. 1963 - Juli 1969	Volksschule: Institut der Engl. Fräulein Nürnberg kath. Mädchenvolksschule Garmisch Volksschule Hegelstraße Nürnberg
Sept. 1969 - Juli 1973	Veit-Stoß-Realschule Nürnberg Mittlere Reife 25. Juli 1973
Sept. 1973 - Juni 1977	Städt. Johannes-Scharrer-Gymnasium Nürnberg Abitur 24. Juni 1977
Seminar-Schule:	
Sept. 1977 - Aug. 1979	2-jährige Heilpraktiker-Seminar- Schule München
Studium:	
Okt. 1979 - Sept. 1981	Biologie (Dipl.) Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Vordiplom 22. Februar 1982
Okt. 1981 - Jan. 1987	Tiermedizin Ludwig-Maximilians-Universität München Staatsexamen 21. Januar 1987
Approbation als Tierarzt:	25. Februar 1987



